95

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 63 — ANNÉE 1959

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TÉTRACYNE-OLÉANDOMYCINE

(Licence Sigmamycine) ou PA. 775

(A propos de 70 observations)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 10 Juillet 1959

PAR

ROGER FANTINO

Né le 1er Octobre 1929, à Draguignan (Var)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. les Professeurs :

MM. J. OLMER, *Président*

BLANC, MOUREN, ORSINI, *Assesseurs*

SOPIC
36, BOULEVARD MICHELET, 36
MARSEILLE
—
1959

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

TÉTRACYNE - OLÉANDOMYCINE

(Licence SIGMAMYCINE)

ou PA. 775

A propos de 70 observations

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0012

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

TÉTRACYNE-OLÉANDOMYCINE

(Licence Sigmamycine) ou PA. 775

(A propos de 70 observations)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 10 Juillet 1959

PAR

ROGER FANTINO

Né le 1er Octobre 1929, à Draguignan (Var)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. les Professeurs :

MM. J. OLMER, *Président*

BLANC, MOUREN, ORSINI, *Assesseurs*

SOPIC
36, BOULEVARD MICHELET, 36
MARSEILLE
—
1959

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Personnel enseignant

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
Secrétaire Principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
Secrétaire Principal honoraire : J. COMTE

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN

Professeurs

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie Analytique	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique de Chirurgie Thoracique	DOR
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	CREMIEUX
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des voies digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNAUD
Clinique Urologique	N...
Endocrinologie Médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Expérimentale	DONNET
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	N...
Pathologie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBCULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

MM. ROUX, MOURGUE

Maîtres de Conférences agrégés

MM. BERNARD Pierre, BOURRET, CORRIOL, CRISTAU, DEPIEDS, DESANTI GAMBARELLI, GEVAUDAN, GREBUS, LISSITZKY, MERCIER J., PASTOR PAYAN, STAHL, TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD, BERNARD René, BONNAL, CHAMPEIX, CHARPIN, CHAUVIN COMITI, DALMAS, DEVIN, FARNARIER, GERARD, LEGRE, MOUREN, ORSINI, REBOUD, SARLES, SERMENT, SIMONIN, TEMINE, TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER, FIGARELLA, GRANJON, HENRY, IMBERT, LAVAL, LENA, MONGES (H), OLLIVIER, OURGAUD, PAOLI, RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie	M. ZWIRN

Chargés des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies Nerveuses	M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie	M. LACHARD

Agrégé chargé d'enseignement

Dermatologie	M. TEMIME

A TOUS CEUX QUI N'ONT JAMAIS CONNU LA MERVEILLEUSE DOUCEUR D'UNE CARESSE OU D'UN SOURIRE DE MÈRE

A TOUS CEUX QUI SACRIFIENT BEAUCOUP D'EUX-MÊMES A LA CAUSE DE L'ENFANCE ABANDONNÉE OU MALHEUREUSE

A MONSIEUR P. BOUISSY

Inspecteur Divisionnaire de la Population

Directeur de la Population de la Martinique

Il est le dévouement total, l'intelligence réfléchie, le bon sens tranquille et solide, la générosité sans borne.

Pour ses « pupilles », il est le Bon Dieu Tout Puissant et bienveillant.

*Surchargé de travail, il est fort peu payé pour les inestimables services qu'il rend en s'efforçant de rendre aux petits déshérités qui lui sont confiés, un destin d'*HOMME *libre et digne.*

Je lui dois tout.

Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement.

A MON BEAU-PERE

In Mémoriam

Père ! Comme il me sera facile de poursuivre une voie déjà ouverte où tout n'était que bonté, droiture et honneur.

Tu croyais aux élans de la Jeunesse et en l'avenir des horizons nouveaux.

Conscient de ta valeur irremplaçable (elle le fut bel et bien) tu es mort en plein labeur alors que tu te savais perdu.

Trop tôt ravi à notre affection, je ressens d'autant plus ton absence aujourd'hui.

Ta joie aurait été si grande.

A MA FEMME

en témoignage de son courage.

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE

A SURMONTER LES DIFFICULTÉS DE MA VIE D'ÉTUDIANT PAUVRE

Jamais je ne les oublierai.

Aux Révérend-Pères TAYEAU et DENIS

A NOTRE TRÈS HONORÉ MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. OLMER

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Depuis le début de nos études médicales, vous nous avez acceuilli avec affabilité dans votre service, et, dès l'abord nous avons été captivé par votre personnalité où l'élégance du geste s'allie à une distinction supérieure de l'esprit.

Dans votre constante bienveillance à notre égard, vous avez bien voulu nous confier l'élaboration de cette thèse et accepté de la présider.

Nous vous prions de croire à notre profonde reconnaissance et à notre très respectueuse admiration.

A notre Jury de Thèse :

A Monsieur le Professeur F. BLANC

Professeur de Clinique des Maladies Tropicales
Médecin Général Inspecteur (C. R.) du Service de Santé
des Tr. O. M.

Nous le remercions pour l'extrême bienveillance avec laquelle il a bien voulu s'intéresser à notre travail.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé MOUREN

Médecin des Hôpitaux

Durant de longues nuits, à la clinique de l'« Emeraude », alors que nous avions l'obscure responsabilité de surveiller vos malades, nous avons pu nous rendre compte à quel point ceux-ci vous étaient attachés et combien, ils vous vénéraient. Vous avez bien voulu accepter de juger notre travail, soyez-en respectueusement remercié.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. ORSINI

Médecin des Hôpitaux

Comment dire ce que nous avons le plus àpprécié en vous au cours de nos études médicales ?

— Votre esprit brillant toujours en éveil ?

— Votre expérience réfléchie et pratique toujours marquée cependant au sceau de l'originalité

— Ou votre bonhomie souriante qui accroche tous ceux qui ont le plaisir de vous approcher ?

Vous avez su nous faire aimer les enfants.

Soyez-en profondément remercié.

Au Docteur P. CASANOVA

Votre aide amicale et vos conseils judicieux m'ont été d'un grand secours dans la réalisation de ce travail.

Je vous en remercie très sincèrement.

Au Docteur ANDRE

Directeur Régional des Laboratoires « Pfizer-Clin »

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la confiance et la bienveillance qu'il nous a témoigné et l'aide qu'il nous a apporté tout au long de ce travail.

Aux Laboratoires PFIZER-CLIN

Nous leur exprimons très sincèrement notre gratitude pour la riche documentation qu'ils ont si amicalement mise à notre disposition.

A mes Maitres dans les Hopitaux

A tous mes Camarades de Travail

PLAN

Introduction.

Chapitre Premier. — *Etude Chimique et Biologique de la Tétracycline, de l'Oléandomycine et de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).*

1. — La Tétracycline (ou Tétracyne).

2. — L'Oléandomycine.

pour l'étude de ces deux composants nous avons adopté le plan suivant :

1. *Origine.*
2. *Caractères physico-chimiques.*
3. *Stabilité.*
4. *Toxicité.*
5. *Activité antibactérienne.*
   - A. *In Vitro.*
   - B. *In Vivo* chez l'animal.
   - C. *In Vivo* chez l'homme.
   - — *a*) Absorption et diffusion sanguine.
   - — *b*) Diffusion dans les liquides biologiques et élimination.
   - — *c*) Indications cliniques.
6. *Tolérance.*
7. *Résistance antibactérienne et résistances croisées.*

3. — La Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

Généralités.

1. *Activité synergique :*
   In Vitro.
   In Vivo chez l'animal.
   In Vivo chez l'homme.
2. *Elargissement du spectre de la Tétracycline (Tétracyne).*
3. *Inhibition des résistances microbiennes.*
   Au laboratoire.
   En clinique.
4. *Tolérance.*

CHAPITRE II. — *Applications thérapeutiques et indications de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) à la lumière de son expérimentation clinique à travers le monde.*

1. *Généralités.*
2. *Statistiques mondiales.*
3. *Analyse des différents travaux publiés.*
4. *Indications de la Tétracyne-Oléandomycine.*
5. *Posologie.*
6. *Mode d'administration.*
7. *Durée du traitement.*
8. *Thérapeutiques associées.*

CHAPITRE III. — *Expérimentation de la Tétracyne-Oléandomycine à la Clinique Médicale Thérapeutique (à propos de 70 observations).*

1. *Posologie employée.*
2. *Durée du traitement.*
3. *Tolérance et toxicité.*
4. *Nature des infections traitées.*

LES RÉSULTATS :

1. *Thérapeutique antibiotique de protection ou de couverture.*
2. *Thérapeutique antibiotique proprement dite :*
   — Infections des voies respiratoires.
   — Infections urinaires.
   — Infections veineuses.
   — Infections biliaires.
   — Mélitococcie et Amibiase.
   — Etats septicémiques.
   — Inflammations aiguës banales.
   — Cas divers.

CONCLUSIONS :

1. *Conclusions générales découlant de l'expérimentation mondiale.*
2. *Conclusions personnelles suscitées par l'essai de la Tétracyne-Oléandomycine chez 70 malades de la Clinique Médicale Thérapeutique.*

INTRODUCTION

L'éventail des antibiotiques, en s'élargissant un peu plus chaque jour, risque d'engendrer un certain scepticisme.

Scepticisme qui semble gagner, parfois, les germes pathogènes eux-mêmes, non seulement à l'égard d'antibiotiques déjà « historiques » tels la Pénicilline ou la Streptomycine, mais encore à l'encontre de produits plus récents.

C'est ainsi que, depuis plusieurs années, de nombreuses recherches ont été effectuées, afin de tenter d'accroître encore l'efficacité et la tolérance des antibiotiques « per os » à large spectre, du groupe des Tétracyclines.

Dans le cadre de ces recherches, entrent les diverses associations réalisées avec la Tétracycline, et, en particulier, celle faisant l'objet de notre travail, nous voulons parler de la :

TETRACYNE-OLEANDOMYCINE (1)

Tétracyne-Oléandomycine (1)

(Licence Sigmamycine Pfizer)

encore dénommée aux U. S. A. sous le vocable de P. A. 775.

La Tétracycline a fait spécialement l'objet de ces diverses associations, à cause des avantages certains qu'elle présente sur la Chlortétracycline et l'Oxytétracycline, à savoir :

1° Plus grande stabilité ;
2° Plus grande solubilité ;
3° Tolérance meilleure ;
4° Taux sanguins élevés.

(1) Le Tétracyne Oléandomycine est fabriquée en France par les Laboratoires Pfizer-Clin (La Tétracyne étant la marque déposée de la Tétracycline).

Citons quelques-unes de ces associations :

1° La Tétracycline-Trisulfazine : dans les proportions de 0,0625 g. /0,250 g. Elle présente certains inconvénients dûs à ce qu'elle associe deux corps dont chacun est susceptible de donner des troubles intestinaux.

D'autre part, le faible pourcentage de ce produit en Tétracycline, le rend inapte à traiter les infections graves.

2° La Tétracycline-Nystatine : dont le but est de mettre le malade à l'abri des moniliases (buccales et anales) consécutives à l'antibiothérapie à large spectre.

Mais ce but n'est pas toujours atteint, et, il faut — d'abord — prévenir l'entérite staphylococcique.

D'autre part, l'addition de Nystatine à la Tétracycline ne renforce pas son action.

3° La Tétracycline-Vitamine C. La vitamine C, au cours de l'antibiothérapie à large spectre, est moins importante que les Vitamines du groupe B.

Dans les préparations offertes, la Vitamine C n'a qu'un rôle fictif par suite de son faible dosage, et de plus, l'adjonction de Vitamine C à la Tétracycline, n'engendre aucune synergie entre les deux produits.

4° L'Hèxacycline ou association de 0,20 g. d'Hèxamétaphosphate de Sodium, à 0,250 g. de Tétracycline.

Le but de cette association est d'obtenir en un temps très court, une concentration sanguine encore plus élevée en antibiotique.

La Tétracyne-Oléandomycine

La Tétracyne-Oléandomycine, elle, est une association synergique dans les proportions 2/1 de deux antibiotiques s'administrant par voie buccale :

1° La Tétracyne (ou Tétracycline) qui est le plus récent des antibiotiques à large spectre.

2° L'Oléandomycine, à spectre plus étroit, mais particulièrement efficace contre les souches microbiennes à Gram +, et tout spécialement le staphylocoque.

Le but visé par l'association Tétracyne-Oléandomycine est quadruple :

1° Etendre le spectre microbien de chacun des deux composants pris séparément, et en particulier, agir sur certains staphylocoques résistants à la Tétracycline ;

2° Les deux antibiotiques étant associés, renforcer du fait de leur synergie, l'action contre chaque espèce microbienne ;

3° Diminuer ou retarder l'apparition de la résistance des germes au début ou en cours de traitement ;

4° Améliorer la tolérance locale et générale de la Tétracycline, grâce aux propriétés de ce véritable antibiotique « Sui Generis » qu'est l'Oléandomycine.

Dans le commerce, la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) est présentée en flacons de 16 dragées dosées à 250 mg. de base active. Chaque dragée contient :

Tétracycline base (Tétracyne)	0,167 g.
Oléandomycine base	0,083 g.

Cette proportion 2/1 a été adoptée à la suite d'essais préparatoires ayant montré que dans la majorité des cas, elle atteignait les buts visés (Carter, Winston et Cheserow, etc...).

Notre travail n'a d'autre ambition que de présenter la SIGMAMYCINE, à la faveur des essais cliniques entrepris avec cet antibiotique par MM. le Professeur Jean Olmer et P. Casanova, à la Clinique Médicale Thérapeutique de l'Hôpital de la Conception, Marseille (2).

Nous consacrerons le premier des trois chapitres de notre étude, aux caractéristiques chimio-biologiques de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

---

(2) Voir bibliographie.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons les résultats thérapeutiques obtenus à l'étranger avec ce produit, et, dans un troisième et dernier chapitre, nous les juxtaposerons à ceux obtenus à Marseille à la Clinique Médicale Thérapeutique.

Enfin, nous essaierons de dégager les conclusions que ces essais cliniques nous auront inspirées au sujet de cet antibiotique.

Mais déjà, nous pouvons dire que la Tétracyne-Oléandomycine paraissant tenir ses promesses, elle devrait être appelée à jouer en thérapeutique, un rôle important aux côtés des « Antibiotiques majeurs » que sont la Terramycine et le Chloramphénicol.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA TETRACYNE-OLEANDOMYCINE

(Licence Sigmamycine)

Avant d'entreprendre l'étude physico-chimique de la Sigmamycine proprement dite, nous allons rappeler dans leurs grandes lignes, les caractéristiques de chacun de ses composants :

1° *La Tétracyne (marque déposée de la Tétracycline).*

2° *L'Oléandomycine.*

Puis, nous grouperons ces différentes particularités dans un tableau synoptique.

I. — LA TETRACYCLINE (TETRACYNE)

1. — Origine

En 1952, Putmann et ses Coll. découvrirent à partir de cultures de « Streptomyces Alboniger », un nouvel antibiotique à large spectre : La Tétracycline. Puis, cette dernière fut très rapidement obtenue par hydrogénation catalytique de la Chlortétracycline — base.

Dans son étude : « Un afflux d'antibiotiques nouveaux », A. Ravina présenta pour la première fois la Tétracycline au public français en 1954.

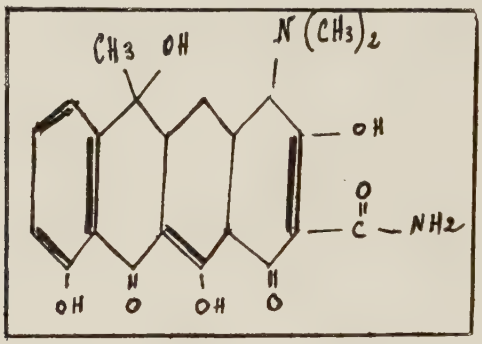
2. — Caractères physico-chimiques

La Tétracycline (Tétracyne) est un antibiotique cristallin, sans odeur, jaune clair, chimiquement défini sous le nom de :

« 4, diméthylamino — 1, 4, 4 a, 5, 5 a, 6, 11, 12 a — Octahydro — « 3, 6, 10, 12, 12 a — Pentahydroxy — 6 — Méthyl — 1, 11, — « Dioxo — 2 — Naphtacènecarboxamide ».

Sa formule chimique est : $C_{22}\ H_{24}\ N_2\ O_8$

La formule développée est la suivante :



— La Tétracycline est le noyau moléculaire commun à l'Oxytétracycline ou Terramycine (dont elle diffère par l'absence du groupe OH en C_5) et à la Chlortétracycline ou Auréomycine (qui, elle, possède un groupe Cl en C_7).

— Elle peut donner des sels comme le Chlorhydrate.

— La Tétracycline — base ou Tétracyne est moins soluble que le Chlorhydrate, mais ceci représente pour les formes orales. un avantage : la base se dissout moins vite que le sel ; de ce fait, elle passe dans le tube digestif plus progressivement que lui. Son action est donc moins brutale sur la flore intestinale.

Par ailleurs, la base contient 6 % de plus de principe actif que les sels, et elle donne des taux sanguins (1/5 à 1/8) supérieurs à la Tétracycline Chlorhydrate (C. Delpy).

3. — Stabilité

Comme les composés ayant la même base chimique, la Tétracycline (Tétracyne) est plus stable en milieu acide qu'en milieu neutre ou alcalin. D'après Arquie ainsi que English et ses Coll.,

cette stabilité est égale à celle de l'Oxytétracycline, et supérieure à celle de la Chlortétracycline, dans les mêmes conditions de t° et de pH.

4. — Toxicité expérimentale aiguë ou chronique

— Cunningham et ses Coll. ont montré, par l'étude des doses léthales 50 de la Tétracycline pour le rat et la souris, que cet antibiotique est moins toxique que la Chlortétracycline.

Les mêmes auteurs ont montré que l'administration de doses importantes chez la souris et chez le chien, n'entraîne aucun signe d'intoxication chronique à la Tétracycline. En particulier, les appareils cardio-vasculaires, hématopoïétiques, urinaires, gastro-intestinaux et respiratoires des animaux ainsi traités n'ont présenté aucune modification physiologique ou anatomo-pathologique.

5. — Activité antibactérienne

a) In vitro :

L'étude de la Tétracyne-Oléandomycine (ou Sigmamycine) faisant l'objet de notre travail, bornons-nous à rappeler que le large spectre de la Tétracycline comprend :

— *Les Cocci et bacilles à Gram + et à Gram —;*

— *Certains grands virus et rickettsiaes;*

— *Les spirochètes;*

— *Le mycobactérium tuberculosis;*

— *Les parasites :*
Entamœba histolytica et Entamœba vermicularis.

La Tétracycline (Tétracyne) n'a pas, ou fort peu d'activité contre les champignons. Elle est également inactive contre les souches de staphylocoques résistant aux autres antibiotiques à large spectre.

b) In vivo chez l'animal :

Suivant les doses administrées, la Tétracycline protège la souris blanche contre les infections à Pneumocoques, à Streptocoques et à Staphylocoque (±).

c) In vivo chez l'homme :

a) *Absorption et diffusion sanguine :*

Purcell et ses Coll. ont établi qu'après administration orale, la Tétracycline-Chlorhydrate est rapidement absorbée au niveau

de l'intestin et passe dans le sang plus rapidement que l'Oxytétracycline ou la Chlortétracycline, en donnant une concentration plus élevée.

Quand à la Tétracycline-base (Tétracyne), nous avons vu que, si elle est absorbée plus lentement que la Tétracycline-Chlorhydrate, elle donne par contre, des taux sanguins plus élevés (1/5 à 1/8).

b) *Diffusion dans les liquides biologiques et excrétion :*

Les études pharmacologiques de Finland ; Conti ; Eisenberg ; Wood ; Maynard ; Prigod et Andriola, ont montré que la Tétracycline (Tétracyne) est facilement résorbée à partir du tube digestif chez l'adulte comme chez l'enfant ; et qu'elle est largement diffusée dans les tissus et les liquides organiques y compris la salive, le liquide d'ascite, l'épanchement pleural, le L. C. R., le sérum du cordon placentaire et le lait maternel.

La Tétracycline (Tétracyne) se concentre dans la bile et on la retrouve en fortes concentrations dans les selles ainsi que dans les urines (après administration de 2 g. par jour, la concentration moyenne est de 2,2 gamma par gramme de selles).

c) *Indications cliniques majeures de la Tétracycline :*

Le « Council of Pharmacy and Chemistry-American Medical Association » a établi en 1954, à la lumière des résultats cliniques publiées, la liste des indications actuellement reconnues à la Tétracycline (Tétracyne).

— 1. *En Pneumologie :* la majeure partie des pneumopathies aiguës ou chroniques.

— 2. *En Urologie:* les uréthrites (gonococciques ou non). Les infections des voies urinaires hautes.

— 3. *Maladies infectieuses :* Angines, Scarlatine, Rougeole, Coqueluche, Mononucléose infectieuse, Endocardites, Scepticemies (en particulier à Staphylocoques), Brucelloses, Salmonelloses, Fièvres typhoïdes, Charbon, Gangrène gazeuse, Rickettsioses, Maladie des griffes du chat, Toxoplasmoses, Dysenterie bacillaire.

— 4. *En Neurologie :* Méningites purulentes, Méningites à germes plus rares (Bactérium Anitratum ou B5W, Listéria monocytogènes), Méningo-Encéphalites, Abcès métastatiques cérébraux.

— 5. *En O. R. L. :* Otites aiguës, Sinusites.

— 6. *En Dermatologie:* Staphylococcies cutanées.

— 7. *En Parasitologie :* Amibiase chronique accessoirement (Senega), Paludisme (Sanchez), Oxyurose.

— 8. *Dans les infections gynécologiques et obstétricales.*

— 9. *Au cours des infections dites : Chirurgicales.*

— 10. *En Pédiatrie :* Dans les maladies infectieuses épidémiques.

6. — Tolérance

La meilleure tolérance digestive de la Tétracycline (Tétracyne) par rapport aux autres antibiotiques à large spectre, a été depuis longtemps confirmée par de très nombreux auteurs : Eisenberg, January, Finland, Putman, etc... ; Chez les enfants, Becker, Cella et Schiff constatent l'absence de réactions secondaires. Smith et Ravina : « La Tétracycline est beaucoup mieux tolérée chez le vieillard que les autres antibiotiques à large spectre ».

Cependant, si Finland et Cronk s'accordent pour dire que les incidents sont moins fréquents avec la Tétracycline (4 %) qu'avec la Chlortétracycline (10 %) et l'Oxytétracycline (19 %), il n'en reste pas moins que la Tétracycline (Tétracyne), tout comme les autres antibiotiques à large spectre, en détruisant une partie de laflore intestinale, est susceptible de déterminer des effets secondaires :

— *Incidents gastro-duodénaux bénins ;*

— *Diarrhées ;*

— *Moniliases buccales et anales (qui restent assez rares malgré tout).*

7. — Résistance bactérienne, résistances croisées

La résistance microbienne aux antibiotiques est un problème complexe dans lequel il faut distinguer l'étude de la résistance primitive des germes et celle de la résistance acquise.

La résistance primitive des germes est due à ce que l'agent infectieux responsable de la maladie est formé d'un mélange hétérogène de souches sensibles, peu sensibles et résistantes à un antibiotique donné.

Manifestent ce genre de résistance vis-à-vis de la Tétracycline : les champignons et, surtout, les souches de staphylocoque (var. Auréus), qui se sont adaptées facilement aux autres antibiotiques à large spectre.

En ce qui concerne la résistance acquise, pour un grand nombre de souches, l'installation de la résistance « in vitro » n'est que très lentement progressive après plusieurs transferts sur des milieux de culture contenant des concentrations croissantes d'antibiotique.

En clinique, Eisenberg, puis Monnier, admettent que 20 % environ des souches demeurent sensibles à la Tétracycline après être devenues résistantes aux autres antibiotiques à large spectre.

Par ailleurs, il existe une large résistance croisée entre la Chlortétracycline, l'Oxytétracycline et la Tétracycline (Tétracyne).

Avec les autres antibiotiques utilisés couramment en thérapeutique, la résistance est exceptionnelle. Delpy a pu l'observer, de façon irrégulière, avec le Chloramphénicol vis-à-vis de certains germes à Gram +.

II. — L'OLEANDOMYCINE

1. — Origine

Sobin et ses collaborateurs, les premiers, en 1954, rapportèrent dans les « Annales des antibiotiques », aux U. S. A., l'isolement du P. A. 105, ou Oléandomycine, à partir d'une souche de « Streptomyces Antibioticus » obtenue en cultures submergées aérobies. A Marseille, A. Raybaud et B. Calloc'h ont, de façon fort détaillée, expérimenté ce produit en clinique.

2. — Caractères physico-chimiques

A notre connaissance, jusqu'à présent, l'analyse élémentaire de l'Oléandomycine ne permet d'en donner qu'une formule empirique approximative ; mais son individualité a pu être établie par l'étude de ses propriétés physico-chimiques : Chromatographie sur papier, spectre à l'infra-rouge et à l'ultra-violet.

Les recherches de Sobin, Andrieu, Monnier, Quercy tendent à montrer qu'elle appartient au groupe :

— *Magmamycine ;*

— *Erythromycine ;*

— *Cathomycine.*

C'est une substance basique amorphe, d'un poids moléculaire élevé.

Le chlorhydrate et le phosphate sont le plus souvent employés ; ce sont des substances cristallines solubles dans l'eau jusqu'à 5 % de concentration.

3. — Stabilité

Le P. A. 105 est stable à la chaleur et dans les conditions habituelles de conservation. Les solutions d'Oélandomycine sont stables dans les limites de pH comprises entre 1,1 et 9, de sorte qu'il n'y a pas lieu de craindre une inactivation, pas plus dans l'estomac que dans le duodénum.

Cette dernière propriété, associée à une bonne résorption digestive, permet d'administrer cet antibiotique par la bouche, tout comme la Tétracycline.

4. — Toxicité

La toxicité aiguë a été recherchée sur les petits animaux de laboratoire en déterminant pour chacun la dose léthale pour 50 % des animaux (D. L. 50).

Les résultats obtenus ainsi par Sobin, English, Celmer d'une part et Fust et collaborateurs d'autre part, permettent de constater la toxicité particulièrement faible de l'Oléandomycine pour les animaux expérimentés.

Pour juger de la toxicité chronique de cet antibiotique, les mêmes auteurs, après administration longtemps prolongée de fortes doses de P. A. 105 ont sacrifié tous les animaux ainsi expérimentés et examiné leurs organes : ces doses ont été supportées sans qu'apparaissent aucune manifestation pathologique, ni aucune altération histo-pathologique.

5. — Activité antibactérienne

a) In vitro.

De nombreuses expériences faisant appel aux diverses méthodes de la microbiologie, ont permis de préciser le spectre d'activité de l'Oléandomycine (Sobin, English ; Fust et collaborateurs ; Andrieu et Monnier ; Howard, Noyes).

Dans la pratique courante, la sensibilité des germes peut être appréciée par la méthode classique des disques imprégnés d'anti-

biotiques. Ainsi, l'activité de l'Oléandomycine s'étend aux germes Gram +, pratiquement en totalité et, en particulier, aux :

— *Staphylocoques.*

— *Pneumocoques ;*

— *Entérocoques ;*

— *Listéria ;*

— *Bacille diphtérique ;*

— *Bactéridie charbonneuse.*

A un degré moindre, elle agit sur les Gram — négatifs suivants :

— *Méningocoques ;*

— *Gonocoques ;*

— *Diplococcus catarrhalis ;*

— *Hémophilus influenzae et pertussis ;*

— *Certaines Brucella.*

Son activité est réduite ou nulle vis-à-vis des

— *Escherichia coli ;*

— *Salmonella ;*

— *Shigella ;*

— *Klebsellia ;*

— *Protéus.*

Mais, c'est surtout son activité sur le staphylocoque et, en particulier sur les staphylocoques résistant aux autres antibiotiques, qui en fait son grand intérêt.

En pratique, l'ensemble des recherches de laboratoire permet d'assigner à l'Oléandomycine, un spectre moyen sensiblement plus large que celui de la Pénicilline.

b) In vivo chez l'animal.

Les résultats des essais pratiqués avec l'Oléandomycine in vitro ont été confirmés par l'étude des propriétés curatives de cet antibiotique sur les infections expérimentales des animaux de laboratoire. Le nombre d'animaux survivant à ces infections expérimentales a démontré le haut pouvoir protecteur de l'Oléandomycine contre les germes étudiés (Fust et coll., Braude et coll., Chabbert et coll., Cook et Thompson).

c) In vivo chez l'homme.

a) *Absorption et diffusion sanguine :*

L'Oléandomycine est rapidement absorbée après administration orale et, grâce à sa stabilité, elle n'est pas inactivée au niveau de l'estomac et du duodénum (Bernstein et Piller).

Les taux sanguins, réalisés chez l'homme après une dose unique de 250 à 500 mg d'Oléandomycine, sont déjà élevés après 1 heure et passent par un maximum (de 0,5 à 2 gamma par ml de sérum) après 4 heures.

On constate des taux sanguins cinq fois plus élevés au cours d'administration continue de doses thérapeutiques d'Oléandomycine, qu'après administration d'une dose unique (tout comme pour la Tétracycline).

b) *Diffusion dans les liquides biologiques et élimination.*

Bernstein et Piller d'une part, Essellier et Keith d'autre part, montrent que la diffusion de l'Oléandomycine est excellente, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Chez l'animal, on retrouve des taux particulièrement élevés d'Oélandomycine dans les urines et dans la bile ; un peu moins dans le foie, la râte, le rein et le poumon, et seulement le 1/10e du taux sanguin dans le cerveau et les méninges.

Chez l'homme l'on arrive à des constatations identiques.

L'Oléandomycine est donc éliminée par les selles, les urines, la bile, les poumons.

c) *Indications cliniques de l'Oléandomycine :*

En s'appuyant sur plus de mille observations, on a pu constater que la plupart des données fournies par le laboratoire se vérifiaient en clinique humaine.

En pratique, l'Oléandomycine trouve une utilisation de choix dans :

— *Les infections respiratoires aiguës ;*
— *Les angines ;*
— *Les infections cutanées ;*
— *Les infections urinaires (à cause de sa forte concentration urinaire).*

6. — Tolérance

La tolérance exceptionnelle de l'Oléandomycine a été signalée par tous les auteurs.

— Jusqu'à 2 grs par jour (même longtemps poursuivie) l'Oléandomycine ne détermine que peu d'accidents ou incidents (Raybaud et Calloc'h).

Essellier, de même que Bunger, ont pratiqué systématiquement dans de nombreux cas, des coprocultures, et ils ont mis en évidence l'intégrité absolue de la flore physiologique Gram — de l'intestin au cours des traitements, même prolongés, par l'Oléandomycine.

— Au-dessus de 3 grs, on peut observer des accidents bénins du type : brûlures gastriques, parfois un certain degré d'anorexie, exceptionnellement des vomissements.

Il n'a jamais été constaté de glossite, de stomatite ou de syndrome cholériforme.

La littérature mondiale rapporte 7 cas de diarrhée et un cas de muguet.

Calloc'h rapporte un cas de leucopénie légère après 6 jours de traitement à l'Oléandomycine, à raison de 3 grs par jour.

7. — Résistance bactérienne

Fust et ses collaborateurs, entre autres, ont montré que la résistance primitive des germes à l'Oléandomycine est exceptionnelle.

— En ce qui concerne la résistance acquise, Andrieu, Bunger, Howard, Noves et leurs collaborateurs admettent que, tant en clinique qu'au laboratoire, l'Oléandomycine peut, elle aussi, induire des résistances microbiennes acquises ; cependant ces dernières n'apparaissent que lentement et très progressivement.

— Enfin, toujours d'après Fust, l'Oléandomycine présente au laboratoire une résistance croisée avec la Carbomycine et l'Erythromycine ; résistance croisée qui ne se retrouve pratiquement pas en clinique.

— Le point important, c'est que l'Oléandomycine reste active contre les souches de staphylocoque Auréus ayant présenté une résistance aux autres antibiotiques : Pénicilline, Streptomycine, Oxytétracycline, Chlortétracycline, Chloramphénicol, Tétracycline, Polymyxine B, Bacitracine et Novobiocine.

Ainsi, l'originalité d'action de l'Oléandomycine en fait, comme le dit Fust, un véritable antibiotique « Sui Géneris ».

— Nous conclurons l'étude de la Tétracycline et de l'Oléandomycine, en groupant schématiquement leurs propriétés respectives, dans un tableau synoptique. Tableau qui nous montrera d'un seul coup d'œil, tout l'intérêt d'une association entre ces deux antibiotiques.

	Tétracycline (Tétracyne)	Oléandomycine
Appartient au groupe	Chlortétracycline Oxytétracycline	Magnamycine Erythromycine Cathomycine
Stabilité	+ + +	+ + +
Toxicité	— —	— — —
Tolérance	+ +	+ + +
Incidents, accidents	Ceux des antibiotiques à large spectre	Pratiquement nuls
Spectre antibactérien	**Large** mais inactif contre certains staphylocoques	**Moyen** mais très actif contre les divers staphylocoques
Taux sanguins	Elevés	Elevés
Diffuse dans Urine	+ + +	+ + +
Selles	+ + +	+ + +
Bile	+ + +	+ + +
L. C. R.	+ +	±
Résistances primitives	— —	— — —
Résistances croisées	Chlortétracycline Oxytétracycline Chloramphénicol (±)	Carbomycine Erythromycine (±) (in Vitro seulement)

III. — LA TETRAMYCINE-OLEANDOMYCINE
(ou SIGMAMYCINE)

Certains antibiotiques combinés en de justes proportions, peuvent se potentialiser l'un sur l'autre, de telle façon que les organismes ayant une résistance naturelle ou acquise aux doses thérapeutiques de l'un ou de l'autre des composants soint inhibés par des doses équivalentes de la combinaison.

De plus, ces combinaisons permettent souvent de retarder ou d'empêcher complètement le développement de la résistance, chez des organismes primitivement sensibles à l'un ou à l'autre des antibiotiques étudiés séparément.

Enfin, il arrive souvent que la tolérance locale et générale de l'association, soit supérieure à celle des composants.

Ce sont là, les trois principaux objectifs visés par les chercheurs qui ont combiné l'Oléandomycine à la Tétracycline dans les proportions, nous l'avons vue, de :

— *Tétracycline - base (Tétracyne)* 2/3
— *Oléandomycine - base* 1/3

En 1956 parurent aux U. S. A., les résultats des premières expérimentations avec la Sigmamycine,

A. — Expérimentation biologique par : English - Mc Bride et leurs coll.

B. — Expérimentation clinique avec les travaux de Carter, Winston et Cheserow.

Depuis, les travaux sur la Sigmamycine n'ont fait que se succéder.

Au hasard de la bibliographie, citons quelques auteurs ayant étudié l'action de la Sigmamycine soit « in vitro », soit « in vivo » :

— Brodhage, en Suisse ;
— Chabert et son équipe de l'Institut Pasteur ;
— Fairbrother et Southall ;
— Palenque et de la Hoz Fabra, en Espagne ;
— English et ses collaborateurs aux U. S. A.

Nous allons successivement étudier :

1° L'activité synergique de la Tétracyne-Oréandomycine ou : Sigmamycine « in vitro » et « in vivo », en nous rapportant aux travaux de English et ses coll.

2° L'élargissement du specte de la Tétracycline (Tétracyne).

3° L'inhibition de résistances microbiennes.

4° La tolérance de la Sigmamycine.

1. — Activité synergétique de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine)

a) In vitro :

L'activité synergique de la Sigmamycine, qui dépasse celle de ses composants, est mise en évidence dans le tableau suivant, contre 7 micro-organismes de laboratoire et 21 souches cliniques de m. pyogènes, variété Auréus antibiotico-résistantes.

ORGANISMES	C. I. M. mcg. / ml.		
	Sigmamycine	**Tétracycline (Tétracyne)**	**Oléandomycine**
Souche de Laboratoire :			
Micrococcus pyogènes variété auréus	0,19	0,25	1,04
Streptococcus pyogènes	0,09	0,25	0,50
Diplococcus pneumoniæ	0,19	0,25	1,02
Corynebacterium diphteriæ	1,56	4,18	4,12
Listeria monocytogènes	0,19	0,50	1,02
Bacillus subtilis	0,09	0,125	0,51
Vibrio comma	0,09	0,125	8,25
Souches cliniques de m. pyogènes, variété auréu- antibiotico-résistantes :			
Nebraska 101	0,78	2,09	4,12
» 107	3,12	67	4,12
» 111	1,56	33,5	4,12
» 136	0,09	2,09	0,51
Minnesota 961	3,12	33,5	4,12
Californie 18	0,78	1,04	2,06
» 25	25	100	100
» 30	0,78	1,04	2,06
» 32	0,78	1,04	2,06
Canada 1.483	0,39	8,3	2,06
» 1.475	0,19	8,3	4,12
» 1.484	1,56	8,3	2,06
» 1.780	6,25	67	8,25
» 1.793	1,56	16,7	2,06
» 1.433-1	0,39	8,3	2,06
» 1.433-2	3,12	67	3,12
» 1.457	0,78	8,3	4,1
New Brunswick 13 W	3,12	67	4,1
» 15 Y	3,12	67	4,1
» 16	3,12	67	4,1
» 17	0,39	8,2	2,06

Dans chaque cas cité dans ce tableau, la C. I. M. de la Sigmamycine est moindre que celle de chacun de ses composants employés seuls.

b) In vivo :

L'activité synergétique de la Sigmamycine contre les infections provoquées expérimentalement chez la souris par des micro-organismes normaux où résistants aux antibiotiques, a été étudiée de la façon suivante par English et ses coll., puis par Chabert (ce dernier employant une méthode un peu différente).

On a utilisé les souches de micro-organismes Micrococcus pyogènes var. Auréus 5 et Streptococcus pyogènes 8. 668 ; puis les souches isolées en clinique, résistantes aux antibiotiques telles que le : Micrococcus pyogènes var. Auréus S. 376 ; S. K3 et S. K4.

Chaque expérience a été conduite de la manière suivante :

Vis-à-vis d'une souche donnée, on a fait varier la dose de Sigmamycine en fonction de la sensibilité des germes aux antibiotiques.

Pour le Micrococcus pyogènes var. Auréus 5 et le Streptococcus pyogènes 8. 668, les doses se sont étagées de 25 à 1,5 mg. /kg. de poids (25 - 12,5 - 6,75 - 3,1 - 1,5).

Pour les 3 autres souches résistantes aux antibiotiques : M. pyog. var. Auréus S. 376 ; S. K3 ; S. K4, les doses de Sygmamycine se sont étagées de 200 à 12,5 mg. /kg. (200 - 100 - 50 - 25 - 12,5).

Pour chaque dose de Sigmamycine, on a constitué simultanément trois lots d'animaux. Sur le premier on a administré la Sigmamycine et sur les deux autres, l'un de ses constituants, Oléandomycine ou Tétracycline, à la dose où ils sont connus dans le mélange actuellement livré dans le commerce : Par exemple, le premier lot reçoit 200 mg. /kg. de Sigmamycine, et les lots témoins reçoivent, l'un 67 mg. /kg. de l'Oléandomycine et l'autre 134 mg. /kg. de Tétracycline.

Ainsi par exemple, avec le Micrococcus pyogènes var. Auréus 5, nous constatons que :

16,7 mg. /kg. de Tétracycline protègent.. 59 % des souris.
8,4 mg. /kg. d'Oléandomycine protègent. 12 % des souris.
90 % des souris.

— Les résultats sont aussi démonstratifs avec des doses croissantes d'antibiotiques.

— Avec les cinq variétés de micrococcus ainsi expérimentées, dans tous les cas, les pourcentages de protection sur la souris, sont nettement supérieurs à la somme des protections partielles.

Dowling attribue plus de valeur à ces expériences effectuées par English sur la souris, qu'à celles effectuées « in vitro » aux U. S. A. par le même English, en Suisse par Brodhage, en Espagne par Palenque et de la Hoz Fabra.

En réalité, dit-il, « ... la seule preuve de la synergie en clinique, est la démonstration non équivoque que, dans les infections humaines, les résultats obtenus sont supérieurs avec les deux drogues unies, qu'avec chacune prise séparément ».

C'est donc à l'expérimentation clinique que Dowling nous renvoie pour prouver la Synergie de deux antibiotiques.

c) Expérimentation clinique :

Nul n'ignore qu'on ne peut, en clinique, arriver à des démonstrations aussi rigoureuses qu'au laboratoire.

Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, nombreux sont les travaux faisant état de la forte activité de la Tétracyne-Oléandomycine, à tel point que, **les auteurs italiens n'ont pas hésité à prononcer le mot de « Synergie Clinique » en parlant de ce nouvel antibiotique.**

2. — Elargissement du spectre de la Tétracycline ou Tétracyne

La Tétracycline a un spectre très large et l'on ne trouve dans celui de l'Oléandomycine, aucune espèce microbienne qui ne soit sensible à la Tétracycline.

Cependant, à l'intérieur de chaque espèce, il est un certain nombre de souches qui cèdent à l'un des deux antibiotiques et qui résistent à l'autre ; il n'y a pas, entre les deux antibiotiques, de résistance croisée. De sorte qu'en les unissant, on accroît le nombre de chances d'agir sur chaque germe pris isolément.

Le spectre s'élargit à l'intérieur de chaque espèce et particulièrement pour le Staphylocoque.

3. — Inhibition des résistances microbiennes

Elle a été mise en évidence aussi bien au laboratoire qu'en clinique.

a) Au Laboratoire :

English et ses coll., afin de déterminer la rapidité avec laquelle la Sigmamycine, la Tétracycline et l'Oléandomycine provoquent une augmentation de résistance des germes, font

passer des staphylocoques dans des concentrations de plus en plus fortes de ces trois antibiotiques. Après 19 passages, la sensibilité d'une souche de staphylocoques diminue de :

— 1.200 *fois envers la Tétracycline ;*

— 525 *fois envers l'Oléandomycine ;*

— **4 fois envers la Sigmamycine.**

L'expérience réussit de la même façon avec le Streptocoque (Faibrother et Southall ont confirmé ces faits).

b) En Clinique :

A la clinique de l'Université de Tubingen, Knorr et Wallner ont systématiquement employé la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine). Après une année de cet emploi, ils constatent que les staphylocoques isolés chez les malades de la clinique ne sont plus résistants à la Tétracycline que dans la proportion de 24 % (et ce, très faiblement), alors qu'auparavant, ils l'étaient dans la proportion de 63 %.

Cette observation montre qu'une combinaison bien étudiée est capable de mettre en échec le développement de la résistance des germes aux antibiotiques.

Lewis et ses coll., arrivent en clinique, à des considérations analogues.

4. — Tolérance de la Sigmamycine

L'expérimentation clinique de la Sigmamycine a fait ressortir l'excellente tolérance de ce nouvel antibiotique.

— Sur 50 malades traités à la Sigmamycine (300 à 600 mg. toutes les six heures pendant une période variant de quelques jours à plusieurs semaines), Winston et Cheserow, dans quelques cas ont constaté une certaine mollesse des selles, mais jamais de diarrhée.

— Aucune maladie sanguine n'est apparue chez 189 malades traités par Carter avec cet antibiotique.

Nombreux sont les auteurs qui se sont déclarés être très satisfaits de la tolérance de la Sigmamycine chez l'enfant (Arneil, Felder, Franck, Lara, Ragazzini) ou chez le nourrisson (Morey et coll.).

Les réactions secondaires sont très rares avec la Sigmamycine ou Tétracyne-Oléandomycine.

— La tolérance gastro-duodénale est excellente car la Sigmamycine est peu agressive sur les muqueuses.

— Des nausées n'ont été observées que très rarement.

— Il en est de même pour les vomissements et les diarrhées.

— Les réactions allergiques sont exceptionnelles.

— Les Moniliases aussi.

La tolérance de la Sigmamycine est donc supérieur à celle des autres antibiotiques à large spectre. Cet avantage est certainement dû en grande partie à la présence de l'Oléandomycine qui s'est avérée être l'antibiotique par voie buccale le mieux toléré.

D'autre part, cette plus grande tolérance tient aussi à la **quasi-disparition des entérites staphylococciques par suite de l'action synergique de la Sigmamycine contre les souches de staphylocoque.**

Cependant, comme c'est le cas pour tous les antibiotiques à large spectre, il faut envisager la possibilité d'une prolifération de champignons du groupe des Monilias réfractaires à l'action de la Sigmamycine.

Des surinfections de ce genre sont rares et dans ces cas, il est recommandé d'administrer des agents fongistatiques, ou mieux, d'interrompre la thérapeutique par la Sigmamycine ; quitte à la reprendre par la suite si besoin est.

CHAPITRE II

APPLICATION THERAPEUTIQUE ET INDICATIONS DE LA TETRACYNE-OLEANDOMYCINE (SIGMAMYCINE)

à la Lumière de son Expérimentation Clinique à travers le Monde

A l'occasion du quatrième Symposium annuel consacré aux antibiotiques, qui se tint à Washington en Octobre 1956, quatre différents groupes de cliniciens firent part de leurs observations faites sur la Sigmanycine dans plus de 500 cas de maladies infectieuses dues à des germes gram-positifs et gram-négatifs à des rickettsies, des protozoaires et à divers virus. Parmi les agents infectieux en cause, un grand nombre était réfractaire aux antibiotiques usuels. Dans ces cas également, la Sigmamycine s'avéra très efficace. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'efficacité rapide et sûre de la Sigmamycine, même lorsqu'elle est administrée à faible dose, ainsi que l'excellente tolérance de ce nouvel antibiotique.

Il ressort de ce quatrième Symposium consacré aux antibiotiques, que la Sigmamycine se distingue de tous les autres antibiotiques, quel que soit leur spectre d'action, par une activité antibactérienne renforcée, une efficacité supérieure en présence d'une résistance à un autre antibiotique et par son pouvoir unique d'inhiber pratiquement tout développement de souches résistantes.

Ces propriétés sont particulièrement précieuses pour le traitement de toutes les infections causées par des micro-organismes déjà résistants à d'autres antibiotiques ou qui, comme le staphylocoque, tendent à devenir rapidement réfractaire à l'action des antibiotiques.

La Sigmamycine est aussi particulièrement indiquée dans le traitement de toutes les infections chroniques exigeant une thérapeutique de longue haleine.

En ce qui concerne l'emploi de la Sigmamycine dans plusieurs pays, voici les statistiques réunissant les résultats publiés jusqu'au 30 Juin 1958 :

INFECTIONS	Total des cas traités par Sigmamycine (Tétracyne-Oléandomycine)	Succès	Echecs partiels ou totaux
Infections de la tête ou du cou	281	260	21
Infections respiratoires	1.000	952	48
Infections digestives	221	214	7
Infections urinaires	465	423	42
Infections gynécologiques et obstétricales	65	60	5
Infections des os et des articulations	84	72	12
Infections de la peau et des tissus sous-cutanés	863	816	47
Infections profondes et généralisées	78	76	2
Cas divers	763	740	23
Total	3.820	3.613	207

Avant d'énumérer les innombrables indications cliniques de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine), au hasard d'une bibliographie déjà extrêmement fournie, analysons quelques résultats thérapeutiques obtenus avec cet antibiotique :

1° Dans un article destiné à être publié dans la *Med. Press*, de Février 1958, et intitulé : « Antibiotiques à court terme dans la Bronchite Chronique - Essais de la Sigmamycine », Nagley M., conclue que la Sigmamycine est un médicament très efficace pour combattre la bronchite chronique.

Il a pratiqué une étude clinique sur 100 bronchitiques qu'il divisa en trois lots égaux. Aux malades du premier lot il donna 500 mg. de Tétracyne-Oléandomycine trois fois par jour ; à ceux du deuxième lot il prescrivit de la Tétracycline aux mêmes doses, tandis que le troisième groupe de malades était traité à l'aide de la Terramycine toujours aux mêmes doses.

L'antibiothérapie fut poursuivie pendant 14 jours. Les malades en même temps faisaient des exercices respiratoires et lorsque c'était nécessaire, un drainage postural était assuré.

Les groupes étaient homogènes en ce qui concerne l'âge, la durée du traitement, la toux, l'expectoration et les signes radiologiques.

L'examen bactériologique des crachats fut effectué avant, à la fin et un mois après l'interruption du traitement. Les résultats bactériologiques du début montraient une expectoration purulente dans 80 % des cas avec présence de pneumocoques et d'hémophilus influenzae. Chez la plupart des malades, l'antibiothérapie raréfia les germes dans tous les groupes, mais le plus fort degré de stérilisation fut atteint par la Sigmamycine.

Il s'ensuit donc que cet antibiotique est bien indiqué dans le traitement de la bronchite chronique, seul ou associé aux autres moyens thérapeutiques.

2° Le Docteur Samy, médecin de l'hôpital Egyptien, dans une étude qu'il n'a pas publiée, fait état des résultats excellents qu'il a obtenus avec l'emploi de la Sigmamycine dans les maladies broncho-pulmonaires chroniques.

L'un de ces malades avait une pneumonie à b. de Friedländer qui ne répondait pas à l'antibiothérapie ; les autres avaient des infections mixtes, l'une avec bronchectasie.

Le premier malade fut traité avec deux grammes par jour de Sigmamycine pendant deux semaines, puis 1 gr. par jour pendant les deux semaines suivantes.

Le malade atteint de bronchectasie reçut 1 gr. par jour pendant trois semaines, puis 500 mgr. par jour pendant trois semaines encore.

Pour les autres malades, la posologie fut de 1 gr. par jour pendant deux semaines. Ensuite on maintint, pendant une période variant de trois à quatre mois suivant les malades, une dose quotidienne de 500 mgr.

Une amélioration clinique rapide survint chez tous les malades. Chez celui atteint de pneumonie, la défervescence intervint en 72 heures, la résolution radiologique complète fut obtenue à la fin de la quatrième semaine.

Chez le bronchectasique, le volume des crachats passa de 200 à 20 cm^3.

Chez tous les malades, des cultures répétées montrèrent une

réduction progressive de la flore microbienne. Aucune résistance ne se développa.

L'expérimentation clinique que nous venons d'analyser met en relief l'excellente tolérance de la Sigmamycine poursuivie pendant longtemps, ainsi que l'absence totale de résistance acquise.

3° Dans le N° 2 de la « Tunisie Médicale 1959 », P. Chaulet rapporte que sur dix tuberculeux chroniques graves, atteints de bronchorrhée chronique abondante, et qui furent soumis à la Sigmamycine à la dose de 1 gr. par jour,

— 6 furent nettement améliorés ;

— 2 demeurèrent stationnaires ;

— 2 virent leur état s'aggraver.

Chez ces malades, aucun antibiotique n'avait apporté d'amélioration clinique ni bactériologique.

Dans les deux cas où la Sigmamycine n'a pas agi, d'autres antibiotiques généraux avaient étés aussi donnés sans aucun succès.

Ces essais pratiqués sur les plus difficiles des bronchectasies, révèle une fois de plus l'intérêt de la Sigmamycine en Pneumologie.

4° G. W. Picarle (*Archives Médico-Chirurgicales de Normandie,* 1959 - N° 87) a traité 23 malades à la Tétracyne-Oléandomycine, il s'agissait de :

— *3 cellulites des tissus mous.*

— *2 pneumopathies aiguës.*

— *5 infections urinaires.*

— *3 infections osseuses.*

— *1 Entérites aiguë du nourisson.*

— *7 angines.*

— *2 néphrites.*

Les posologies ont varié de 1 à 3 gr. par jour et la durée du traitement, entre 5 jours et *plusieurs mois.*

Les résultats ont été très satisfaisants.

— Les trois cas de cellulite aiguë des tissus mous ont guéri.

— Parmi les deux cas de pneumopathie aiguë se trouvait un abcès du poumon chez lequel la Tétracyne-Oléandomycine a amené en 48 heures, la chute de la température, en 10 jours le tarissement des sécrétions, et en 1 mois, le nettoyage radiologique complet.

Ont bénéficié également de la Sigmamycine, plusieurs cas de cystite chronique et d'uréthrite non gonococcique ;

— Sept angines, dont deux graves, ont répondu de façon excellente à la thérapeutique ;

— Dans les deux cas de néphrites et les trois cas d'ostéomyélite la Sigmamycine a donné aussi des résultats satisfaisants. (Dans un cas d'ostéomyélite mélitococcique, la thérapeutique a été poursuivie pendant plusieurs mois sans incident).

5° Dans la séance du 11 Mars 1959 de la Société de Pathologie Exotique, M. Payet et Sankale ont rapporté leurs premiers essais de la Sigmamycine en milieu Africain. Ils ont ainsi traité 32 malades et 3 affections qui semblent, disent-ils, représenter les indications formelles de nouveau produit :

1° 10 cas d'infections aiguës broncho-pulmonaires : 10 succès !

2° Syndromes diarrhétiques et dysentériques, (facteur microbien de l'amibiase colique, dysenterie bacillaire, entéro-colites microbiennes) 10 cas — 10 succès !

3° En ce qui concerne les Salmonelloses, leurs essais sont pleins d'encouragement.

Les auteurs concluent :

La Sigmamycine est un excellent médicament en pathologie infectieuse, d'administration facile et très bien toléré.

6° V. Aplas découvre de nouvelles perspectives sur le traitement du *mycosis fongoïde.*

Deux cas de mycosis fongoïde à forme tumorale, s'aggravant en dépit des irradiations, furent soumis à un traitement prolongé par de hautes doses de Sigmamycine (3 gr. par jour). Il en résultat une régression des infiltrats et tumeurs les plus récents, puis moins complète et plus lente des éléments irradiés à plusieurs reprises. L'interruption prématurée du traitement, du fait des malades, ne permet de parler ici que de succès partiels, mais fort encourageants.

L'auteur rapproche ces faits de la découverte faite par lui dans deux cas de mycosis fongoïde « d'emblée » d'un germe morphologiquement analogue aux rickettsies, d'où l'idée d'utiliser les antibiotiques dans le mycosis.

7° *Condylomes acuminés.*

Jijon Melo a employé avec succès la Sigmamycine dans le traitement de deux cas de condylomes acuminés de la vulve qui avaient atteint une taille énorme pendant la grossesse chez deux jeunes femmes.

Après l'accouchement, les malades reçurent 500 mgr. de Sigmamycine toutes les 6 ou 8 heures pendant cinq jours et ensuite 1 gr. par jour (en quatre fois) pendant cinq jours encore. Du podophyllin (à 25 %) fut appliqué sur les tumeurs deux fois par jour.

Chez une malade, l'infection superficielle fut complètement maîtrisée, et la taille de la tumeur décrut de 50 % en six jours, après quoi la malade sortit.

La seconde malade quitta l'hôpital malgré l'avis médical, lorsque la masse eut décrut jusqu'au quart de sa taille première.

Si nous ne craignions de devenir monotones, nous pourrions continuer d'exposer encore une très grande quantité de travaux qui tous mettent l'accent sur l'efficacité, la très grande maniabilité et l'innocuité de la Sigmamycine dans les divers domaines cliniques où elle a pénétré, et où elle doit s'imposer.

INDICATIONS DE LA SIGMAMYCINE

Sur la base des résultats et des expériences cliniques acquises avec la Tétracycline et l'Oléandomycine, on peut affirmer que la Sigmamycine est l'antibiotique de choix pour le traitement de la plupart des maladies infectieuses, provoquées par des bactéries gram-positives et gram-négatives (aérobies aussi bien qu'anaérobies) par des rickettsies, des spirochètes, ainsi que certains protozoaires et virus.

1. — Infections en médecine interne

A) Pneumologie :

— *Pneumonies bactériennes :* P. à Friedlander (Samy). Pneum. à staphylocoques (Blundi).
— Broncho-pneumonies et pneumonies lobaires (Picarle, Keil).
— Abcès du poumon : (Picarle, Chaulet).
— Pneumonies atypiques primaires ou à virus.
— Surinfection pulmonaires grippales.
— Bronchectasies (Nagley).
— Asthme bronchique (Blundi).
— Bronchorrhées chroniques du tuberculeux (Chaulet, Lethonen).
— Tuberculose pulmonaire (Mendiola).
— Infections mixtes des voies respiratoires supérieures telles que pharyngites, etc... (Picarle, Durieu, Scarzini).

B) Urologie :

— Colibacillose, infections mixtes (Schenone).

— Infections urinaires diverses (Arrigoni, Winston et Cheserow).

— Uréthrites gonococciques (Chiarenza, Fiora et Compa).

— Uréthrites non gonococciques (Willcox, Picarle).

— Cystites chroniques (Picarle).

— Lymphogranuloses vénériennes (Marmell et Prigot).

— Affections aspécifiques associées à la tuberculose génito-urinaire (Revelli et Durando).

C) Maladies infectieuses :

— Brucelloses (Herrera, Molmetti, Olmer).

— Gastro-entérite et salmonelloses (Payet).

— Scarlatine, coqueluche, rougeole.

— Mononucléose infectieuse, lymphoréticulose bénigne.

— Fièvre φ, typhus exanthématique et autres rickettsioses (Pagola et Coll.).

— Dysenterie bacillaire, dysenterie amibienne, accessoirement, paludisme (Payet, Cooper, Sankale).

— Tularémie, toxoplasmoses.

— Influenza asiatique (Ghieh, Kraljevic).

— Erysipèle, lymphangite.

— Certaines infections tropicales (Louglin et Mullin).

— Septicémies à streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, colibacille, etc... (Cuppler et Perry, Anello, Chiappara).

— Endocardites bactériennes subaiguës (Cuppler, Perry).

— Diphtérie (Shu Tao).

D) Neurologie :

— Méningites à méningocoques, streptocoques, pneumocoques.

— Méningo-encéphalites.

— Méningites compliquant les méningites tuberculeuses (Foradori).

2. — Infections chirurgicales et gynécologiques

— Ostéomyélite (Picarle, Kohler, Otto-Longhi, Romana, Zaldivar et Falcone, Winston et Cheserow).

— Phénomènes inflammatoires divers : Phlegmon, gangrène gazeuse, furonculose, plaies infectées.

— Prophylaxie et thérapeutique pré et post-opératoires (Rentschnik, Gemma, Moralès).

— Interventions sur les voies urinaires, biliaires et intestinales infectées.

— Chirurgie buccale (Durieu).

— Infection ano-rectales (Morador et Tate).

— Hydrosadénites suppurées (Snyder et Farrel).

— Cellulite aiguë des tissus mous (Picarle).

— Infection des tissus mous (La Caille et Prigot, Blundi, Morador et Saldana, Shubin).

— Chirurgie pleuro-pulmonaire (Santas).

— Péritonites après perforation.

— Brûlures.

— Infections hospitalières (Khorr et Wallner, Maurer et Lechner).

— Infections puerpérales (Fièvre puerpérale) (Diaz).

— Infections gynécologiques et obstétricales (Fehles et Coll., Moglian).

3. — Infections cutanées et vénériennes

— Pyodermites de nature diverse, impétigo, ècthyma, intertrigo, érysipèle, folliculite, furonculose, èczéma surinfecté (Lewis et Coll., Capelli, Blundi, Morador et Saldana, Shubin, Winston).

— Acné (Franck et Stritzler).

— Astinomycoses, mycosis fongoïde (Aplas).

— Condylomes acuminés (Jijon Mélo).

— Syphilis, lymphogranulomatose inguinale, granulomes vénériens (Marmell et Prigot, Méllo).

4. — Infections oto-rhino-laryngologiques

— Mononucléose infectieuse.

— Tonsillite, abcès péritonsillaires, sinusites, mastoïdites, otites moyennes, angine de Plaut-Vincent, pharyngites, etc. (Durieu et Coll., Scarzini et Amato).

— Abcès péri-amygdaliens (Tato et Coll.).

5. — Infections en ophtalmologie

— Trachome.

— Infections bactériennes de la paupière, de la conjonctive et de la cornée, en particulier : les blépharites squameuses et ulcéreuses, blépharo-conjonctivites, kératoconjonctivite phlycténulaire, ulcères serpigineux et catarrhal, conjonctivite de Koch-Week.

6. — En pédiatrie

— Pneumonie lobaire et broncho-pneumonie, pneumonies à virus (Arneil).

— Coqueluche, rougeole, scarlatine, otites, méningites.

— Gastroentérites, diarrhée estivale des nouveaux-nés et des nourrissons (Picarle).

— Pyodermites, etc...

7. — Prophylaxie des infections

— La Sigmamycine est très utile dans la couverture des leucémies, des maladies traitées par des médicaments neutropéniants, par les cortico-stéroïdes (Olmer et Casanova).

ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

DE LA TETRACYNE-OLEANDOMYCINE (Licence Sigmamycine)

Comme la plupart des antibiotiques administrés « per os », la Sigmamycine se présente en dragées dosées à 250 mg.

Chaque dragée contient :

— *Tétracyne - base* ..... 167 *mg.*
— *Oléandomycine - base* ..... 83 *mg.*

A) La Posologie de ce nouvel antibiotique.

La Posologie de ce nouvel antibiotique est avant tout individuelle. Elle dépend :

1° De la gravité de l'infection ;

2° De la sensibilité des germes pathogènes en cause ;

3° De l'état du malade et de la réponse de celui-ci à la thérapeutique.

1. — Adultes

Lors d'infections de gravité moyenne, tout particulièrement en cas d'infections des voies urinaires, la dose journalière comprend 1 g. (4 dragées à 250 mg.).

Dans les infections plus graves, la posologie doit être augmentée à 1,5 g. et 2 g. par jour (6 - 8 dragées à 250 mg.).

Des doses plus élevées (3 - 4 g.) ne sont en général nécessaires qu'en cas de maladies infectieuses de gravité extrême, à caractère foudroyant.

2. — Enfants

Les nourrissons et les petits enfants recevront lors d'infections de gravité moyenne, 10 à 20 mg. de Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) par kilog. de poids corporel et par jour.

Lors d'infections plus graves, la dose journalière comprendra 20 à 40 mg. / kg. de poids.

Des doses plus élevées, de l'ordre de 40 à 60 mg. / kg. de poids, ne sont en général nécessaires que dans des cas extrêmement graves.

Les enfants plus âgés pesant plus de 40 kgs recevront la dose pour adultes.

Sous une forme pratique, résumons la posologie de la Sigmamycine, telle qu'elle semble découler des différentes expérimentations cliniques publiées jusqu'à ce jour.

INDICATIONS	DOSES JOURNALIERES (exprimées en grammes)			
	Nourrissons	Enfants		Adultes
	Jusqu'à 5 kgs	Jusqu'à 10 kgs	Jusqu'à 40 kgs	Plus de 40 kgs
Infections moyennes ..	0,050 à 0,100	0,100 à 0,200	0,200 à 0,800	1 gr. à 1 gr. 5
Infections graves	0,100 à 0,200	0,200 à 0,400	0,400 à 1.250	1 gr. 5 à 2 gr.
Infections très graves ou à caractère foudroyant	0,200 à 0,300	0,400 à 0,600	0,800 à 2.250	3 gr. à 4 gr.

B) Mode d'administration :

— Les doses journalières, quel que soit l'âge, devront être réparties en quatre prises égales qui seront administrées toutes les six heures.

— Les adultes et les grands enfants auront soin de les avaler sans les mâcher.

— Le nourrisson et le tout jeune enfant :

1° Chez eux, à cause de la difficulté de la déglutition, on administrera l'antibiotique (en l'écrasant au besoin) dans un peu de liquide, de confiture ou de tout autre aliment. Si l'on mélange le médicament à un biberon ou à une bouillie, l'amertume du produit risque parfois de causer de la répugnance chez ces petits malades qui sont souvent anorexiques et qui refusent dès lors toute alimentation (ce phénomène n'est pas l'apanage de la Tétracyne-Oléandomycine. En effet, tout médicament dont l'amertume est prononcée est susceptible d'engendrer un certain dégoût lorsqu'il est donné par la bouche).

En pratique, on mélange donc l'antibiotique avec une petite quantité d'aliment dans une cuillère à café ; ont fait absorber ce mélange édulcoré en le portant le plus loin possible au fond de la bouche, en une seule fois et, immédiatement après, on donne un biberon ou, si l'enfant est déjà plus grand, un peu de laitage ou de tisane au miel.

2° Si, malgré ces précautions, l'enfant n'arrive pas à absorber le médicament, on peut toujours essayer de donner ce dernier par voie rectale en le mélangeant à un petit lavement épaissi.

3° Chez les enfants refusant toute alimentation, l'on peut avoir recours à l'introduction d'une sonde gastrique par voie nasale.

Par ce procédé, l'administration de la Tétracyne-Oléandomycine, ainsi qu'une alimentation liquide seront encore possibles.

C) La durée du traitement :

La durée du traitement dépend, dans une large mesure, de l'évolution de la maladie. Il est en général possible, après 2 à 3 jours, de réduire d'un tiers, voire de la moitié la dose journalière initiale. Il est recommandé de poursuivre encore le traitement, 24 ou 48 heures après avoir obtenu :

— *La disparition des signes cliniques*

— *La défervescence.*

— *La normalisation des examens de laboratoire.*

— L'interruption du traitement sera également indiquée lorsque :

1° Exceptionnellement les agents pathogènes responsables ne semblent pas devoir être sensibles à la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine), malgré une persévérance certaine de notre part dans le traitement poursuivi.

2° Au cas où apparaîtrait (fait très rare mais non pas impossible) une moniliase post-antibiothérapique. Dans ce cas, on peut

continuer la Sigmamycine à condition de lui adjoindre des agents fongistatiques, mais la prudence nous conseille l'arrêt de l'antibiothérapie, au moins momentanément.

C) Diversité de la posologie et thérapeutiques associés.

Il va sans dire que la posologie que nous avons donnée n'a rien de rigide. Nous devons l'adapter de façon plus spécifique à chacun des processus morbides auxquels nous avons à faire face.

Ainsi, dans la dysenterie amibienne, la durée du traitement comporte au moins 10 jours.

— La blennorragie aiguë, d'autre part, peut être rapidement jugulée par l'administration de 2 dragées de Sigmamycine, 3 fois par jour, à intervalles de 6 heures.

— L'endocardite bactérienne demande un traitement de 6 à 8 semaines ou plus, selon les réactions bactériologiques et la réponse clinique.

— Dans les Brucelloses, les meilleurs résultats sont obtenus en administrant la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) pendant 3 semaines, de préférence en l'associant à des injections intramusculaires de dihydrostreptomycine (1 g. deux fois par jour six jours, puis 1 g. par jour pendant les six jours suivants).

— Concluons en disant que si en principe, en dehors du fractionnement des doses, peu de précautions sont à observer à cause de la très grande innocuité et de la stabilité de la Tétracyne-Oléandomycine, en fait, il est préférable malgré tout de l'administrer avec un peu de lait froid, un yoghourt ou un repas léger.

Quand aux vitamines du groupe B, nous les prescrirons aussi lors d'un traitement prolongé par la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION DE LA TETRACYNE-OLEANDOMYCINE

à la Clinique Médicale Thérapeutique (à propos de 70 observations)

Nous présenterons maintenant les Essais Cliniques qui ont été faits avec la Tétracyne-Oléandomycine (Licence Sigmamycine), dans le Service de M. le Professeur Jean Olmer (Clinique Médicale Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Marseille).

70 malades hospitalisés à la Clinique Médicale Thérapeutique, et justiciables de l'antibiothérapie ont été traités par la Tétracyne-Oléandomycine (licence Sigmamycine).

L'utilisation que nous avons faite de ce produit peut être schématisée ainsi :

1. — Posologie

Les doses que nous avons employées sont en moyenne de 1 à 2 grammes. Soit 4 à 8 comprimés répartis en quatre prises régulièrement espacées.

Dans quelques cas, nous avons employé 3 grammes par jour pendant un laps de temps plus ou moins long sans incident aucun.

2. — Durée du traitement

Très variable suivant les affections que nous avons eues à traiter, elle a été de :

— Deux à cinq jours pour les angines, bronchites aiguës, etc...

— Un à deux mois sans interruption et ce, à raison de 2 grammes de Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) par jour dans les Brucelloses, ainsi que dans les antibiothérapies de protection ou de couverture.

3. — Tolérance

Afin de pouvoir jauger le degré de tolérance, dans la mesure du possible, nous nous sommes abstenus d'utiliser les thérapeutiques d'appoint habituelles que l'on associe volontiers à l'antibiothérapie « per os » :

— *Ferments lactiques.*

— *Vitamines du groupe B (lorsque le traitement n'excédait par une dizaine de jours).*

4. — Nature des infections traitées par la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine)

Aucune sélection ne fut opérée parmi les malades hospitalisés dans le Service. Nous avons employé systématiquement chez 70 d'entre-eux la Tétracyne-Oléandomycine chaque fois qu'un antibiotique paraissait indiqué, sans qu'une raison particulière nous en imposat un de précis

Cependant, l'orientation en grande partie hématologique de la Clinique Médicale Thérapeutique, fait que nous avons eu en permanence un certain nombre d'hémopathies malignes hospitalisées, chez lesquelles nous avons pu souvent utiliser la Sigmamycine :

— Soit comme traitement de protection systématique contre un déficit granulocytaire important,

— Soit comme médication de protection au cours d'une corticothérapie prolongée, ou d'un traitement par Caryolytiques.

Nous avons encore employé la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) au cours de syndromes infectieux dont certains, hélas, n'ont pu être définis malgré toutes les investigations entreprises.

Au total, le produit a été employé :

— 29 fois comme traitement de couverture ou de protection ;

— Les autres fois comme thérapeutique antibiotique proprement dite, en l'associant très rarement aux différents antibiotiques classiques (la plupart du temps en effet, la Sigmamycine fut employée seule) .

5. — Toxicité

La tolérance paraît extrêmement bonne et on peut dire que pratiquement, aucun accident ou incident important n'a été

observé malgré des doses souvent élevées et prolongées, et malgré l'absence de vitaminothérapie complémentaire lorsque (nous l'avons déjà dit) la durée du traitement n'excédait pas une dizaine de jours.

En particulier, la tolérance digestive est très bonne (nous n'avons enregistré que quelques nausées bénignes).

L'hémogramme ne paraît en aucune manière avoir été influencé par la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

Cette dernière n'a jamais déclenché l'apparition d'entérite staphylococcique.

Une seule fois nous avons observé un muguet chez un malade gravissime porteur d'un lymphosarcome cervico-médiastinal et abdominal. Cette moniliase a rapidement rétrocédé à la mycostatine, sans que l'on interrompe la Sigmamycine.

Les résultats se décomposent ainsi :

1. — THERAPEUTIQUE ANTIBIOTIQUE DE PROTECTION OU DE COUVERTURE

L'efficacité habituelle des mycines buccales se retrouve et la protection anti-infectieuse a été parfaite au cours de :

— 4 Leucoses aiguës ;

— 4 Réticulopathies malignes, dont une avec lésions cutanées ;

— 1 Leucémie Myéloïde ;

— 6 Tumeurs malignes traitées par le E. 39 ;

— 5 Cirrhoses
— 1 Néphrose lipoïdique } Traitées par la Corticothérapie.

— 1 Myalgie rebelle des membres inférieurs avec arthralgies paroxystiques, traitée par Cortancyl.

— 1 Mitralite avec insuffisance aortique ; Embolie sylvienne, hémiplégie transitoire ; Greffe oslérienne.

Dans les hémopathies, la prise du médicament a coïncidé dans presque tous ces cas avec une diminution ou une chute de la température ; mais il est bien évident que c'est à la corticothérapie associée qu'il faut surtout attribuer ce phénomène.

Nous nous bornerons, pour les 23 observations dont nous venons de faire mention, de signaler l'efficacité protectrice de la

Tétracyne-Oléandomycine et sa tolérance satisfaisante particulièrement sensible ici car c'est dans ce groupe qu'ont été entrepris les traitements les plus prolongés, dépassant parfois deux mois.

Neuf observations méritent d'être discutées :

1° **Observation N° 3.** — Lymphosarcome cervico-médiastinal et abdominal ayant reçu pendant 26 jours 1 gramme de Sigmamycine associé à de fortes doses de Delta-Cortisone : chute thermique brutale au début du traitement, mais reprise dès l'arrêt.

Apparition, en fin de traitement, d'un muguet important sur lequel la Mycostatine eut un effet direct.

Il est ici difficile de parler d'échec véritable.

2° **Observation N° 8.** — Cancer bronchique traité par E. 39 chez qui survient une importante leucopénie. Poussée fébrile traitée pendant sept jours par Pénicilline-Streptomycine sans succès, puis, par 1 gr. 50 de Tétracyne-Oléandomycine.

Chute thermique en 48 heures, mais reprise de la fièvre au bout de quelques jours, et décès.

3° **Observation N° 15.** — Cancer du larynx, métastases osseuses et agranulocytose : forte fièvre oscillante non réduite par la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

4° **Observation N° 47.** — Leucose aiguë paramyéloblastique avec hyperthermie persistante sous traitement ; mais l'apparition consécutive d'un syndrome neurologique important peut faire discuter pour la fièvre, une origine centrale.

5° **Observation N° 53.** — Réticulopathie maligne avec agranulocytose.

Après l'inefficacité de l'association Pénicilline-Streptomycine sur les accidents infectieux, celle de la Sigmamycine (3 grs par jour), fut également constatée et le décès survint dans un grand syndrome infectieux.

6° **Observation N° 59.** — Leucose aiguë indifférenciée. Malgré le traitement antibiotique, nombreux éléments nécrotiques le long du tube digestif et poussée fébrile sous traitement.

7° **Bess... Ant...**, 70 ans : Bronchiteux chronique présentant une cirrhose ascitique atrophique évoluée, d'origine vraissemblablement éthylique avec :

— Une diurèse très basse ;

— Une dyspnée d'effort ;

— Des épreuves biologiques très perturbées (surtout la B. S. P. et la Protidémie).

Aucun des différents traitements qui furent successivement essayés pendant deux mois n'a entraîné d'amélioration clinique ou biologique ; ce qui, joint à l'allure clinique, fait affirmer un processus scléreux très évolué bien qu'il n'y ait pas de signature histologique formelle.

Le malade sort du service à peu près dans le même état que lorsqu'il y était entré.

Dans ce cas, la Tétracyne-Oléandomycine fut employée à raison de 2 grammes par jour pendant deux mois avec une tolérance parfaite.

8° **Nah... Megu...**, Syrienne de 47 ans. Réticulo-endothéliose aiguë maligne, mais à évolution relativement lente, avec :

— Hyperpyrexie au long cours résistant aux antibiotiques et à la corticothérapie ;

— Poly-microganglions ;

— Hépato-splénomégalie importante ;

— Anémie accompagnée d'une forte réaction réticulocytaire médullaire ;

— Gros déséquilibre protidique.

Chez cette malade, la corticothérapie et la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) à raison de 1 gr. par jour pendant deux mois, n'ont pas fait définitivement retomber la température à la normale. Cependant la Sigmamycine a été très bien tolérée.

9° **Bla...**, homme de 52 ans. Mitralite et insuffisance aortique. Embolie sylvienne, hémiplégie transitoire avec aphasie. Greffe oslérienne.

Traitement : Pénicilline, Streptomycine et Corticothérapie à fortes doses, aucun effet. Tétracyne-Oléandomycine, 3 grs, associées à la Delta-Cortisone : apyrexie en huit jours, mais reprise thermique avec l'arrêt de la corticothérapie.

Par la suite, effet incomplet avec tous les antibiotiques envisagés.

En conclusion de ces neuf observations, on voit qu'il s'agit de cas gravissimes où l'échec relatif de l'antibiotique comporte des excuses.

Au total, dans l'ensemble, son efficacité indiscutable et sa bonne tolérance font de la Tétracyne-Oléandomycine, un excellent antibiotique de couverture.

2. — THERAPEUTIQUE ANTIBIOTIQUE PROPREMENT DITE

1. — Infections aiguës des voies respiratoires

Parmi les quatre pneumopathies aiguës ayant été traitées, l'on distingue :

— 1 Corticopleurite grippale ;

— 1 Pneumopathie aiguë banale. Toutes deux devinrent apyrétiques en 2 ou 3 jours avec, l'une 1 gr., l'autre 2 gr. par jour de Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) ;

— 2 autres pneumopathies aiguës, dont l'une post-opératoire, après avoir résisté 3 et 8 jours à l'association Pénicilline-Streptomycine, devinrent apyrétiques en 48 heures après l'administration de 2 grammes par jour de Tétracyne-Oléandomycine (associée à la Delta-Cortisone dans la pneumopathie post-opératoire).

Ajoutons à ce groupe :

— 3 Bronchites aiguës guéries en 2 à 5 jours ;

— 2 Angines aiguës érythémato-pultacées, dont la guérison fut obtenue en 48 heures ;

— 1 Œdème aigu du poumon post-infectieux avec température persistante : **L'apyrexie fut obtenue après 4 jours de traitement.**

2. — Broncho-pneumopathies chroniques

Nous avons employé la Tétracyne-Oléandomycine :

— 3 fois au cours de bronchites chroniques, dont une avec insuffisance cardiaque et température à 38°, et chez qui la mise à **la Tétracyne-Oléandomycine détermina une apyrexie rapide et durable (là où d'autres antibiotiques avaient échoué).**

— 2 fois au cours de pneumopathies subaiguës avec insuffisance cardiaque droite.

L'antibiotique a été administré à doses prolongées en deux séries séparées par un bref intervalle. Dans l'ensemble, amélioration clinique tant broncho-pulmonaire que cardiaque ; cette dernière étant due à l'effet conjoint du repos et du traitement tonicardiaque sur la cardiopathie.

— 1 staphylococcie pleuro-pulmonaire traînante traitée de façon peu concluante par l'association : Pénicilline-Streptomycine, reçut pendant 71 jours, **2 grammes de Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) : l'apyrexie fut très rapidement obtenue et le malade grossit de 12 kg. sous l'effet de la thérapeutique.**

3. — Infections urinaires

Nous avons noté une action très favorable de la Tétracyne-Oléandomycine dans :

— 2 Pyélonéphrites avec pyurie (dont une para-lithiasique) pour lesquelles une association Pénicilline-Streptomycine avait été essayée sans succès, et qui furent mises à la Sigmamycine, résultats :

— **Chute thermique en 3 jours.**

— **Régression lente de la pyurie.**

— 1 Cystite avec pyurie ;

— 1 Orchiépididymite aiguë de nature indéterminée (chute thermique en 48 heures).

4. — Infections veineuses

— La Sigmamycine a été prescrite au cours d'une thrombophlébite cérébrale post opératoire, à raison de 1 gramme par jour, en l'associant aux anticoagulants.

— De même, elle fut prescrite au cours d'un traitement prolongé, chez une mitrale atteinte de maladie thrombo-embolique.

Mais dans les deux cas, l'effet dans l'ensemble fut peu net et difficile à interpréter.

5. — Infections biliaires

L'antibiotique a été employé avec de bons résultats dans :

— 1 Angiocholite lithiasique avec ictère ;

— 1 Lithiase des voies biliaires extra-hépatiques avec pyrexie.

Du fait que l'on avait mis en œuvre un traitement associé, le résultat paru difficile à interpréter dans l'angiocholite. Dans le cas de la lithiase, l'effet de l'antibiotique nous a paru favorable.

6. — Mélitococcie

Nous avons pu expérimenter l'action de la Tétracyne-Oléandomycine sur 2 fièvres de Malte authentifiées, l'une par un séro-diagnostic de Wright positif au 1/800^{e} ;

L'autre par une intradermo-réaction à la mélitine très fortement positive, chez des malades présentant une splénomégalie légère, une fièvre ondulante et des algies diffuses, et chez qui on retrouvait un élément étiologique précis.

L'action du médicament, administré à doses de 2 gr. par jour, nous est apparue comme favorable tant sur la fièvre qui est tombée dans un délai souhaitable, que sur la symptomatologie clinique.

Un des malades a été traité pendant 34 jours et, apparemment, il semble guéri ;

L'autre est sorti prématurément de l'hôpital, apyrétique et avec un bon état général après deux semaines de traitement seulement. Il n'a pas été revu par la suite.

7. — Amibiase

Observation N° 10. — Hépatomégalie fébrile et douloureuse ayant subi de très nombreux antibiotiques sans aucune efficacité. Le malade est mis à la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine), qui amorce une chute de la température. Dès la confirmation du diagnostic, l'adjonction de l'Emétine au troisième jour du traitement amène une chute thermique spectaculaire.

Il est bien évident que la Tétracyne-Oléandomycine ne peut être considérée ici que comme traitement d'appoint secondaire.

Observation N° 14. — Syndrome dysentérique remontant à six mois, où l'amibiase est bactériologiquement certaine.

Deux cures successives d'Emétine apportent une amélioration transitoire puis rechute. A trois reprises, isolement par coproculture d'un staphylocoque pathogène qui résiste à tous antibiotiques.

L'essai de la Tétracyne-Oléandomycine s'est soldé ici par un échec.

8. — Etats septicémiques

Lub..., homme de 56 ans. Septicémie à pyocianique d'origine urinaire.

— Hyperpyrexie ;
— Foyers d'arthrite suppurée ;
— Azotémie à 1 gramme ;
— Germe résistant à tous antibiotiques.

L'apyrexie est obtenue par l'association de Pénicilline, Streptomycine, Tétracyne-Oléandomycine et Corticothérapie à hautes doses. Mais la température remonte dès que l'on cesse le traitement.

Après la reprise de ce dernier : apyrexie relative pendant trois semaines.

Guil... Germ..., femme de 32 ans. Septicémie à perfringens post-abortum avec :

— Azotémie à 2 gr. 85 ;
— Anurie consécutive à un collapsus grave ;
— Ictère par hémolyse.

Traitement. — Le collapsus rétrocédant sous l'effet de la thérapeutique à visée cardio-vasculaire, l'anurie disparaît. L'état infectieux est traité par l'association Pénicilline-Streptomycine à très hautes doses.

Au sixième jour, la température dépassant (malgré l'antibiothérapie), 38°, on décide d'ajouter à l'association déjà existante, 2 grs de Sigmamycine que l'on poursuivra pendant vingt jours :

La défervescence s'opère de façon lente mais régulière. Aucun signe d'intolérance à la Tétracyne-Oléandomycine ne s'est manifesté pendant ces vingt jours de traitement.

9. — La Tétracyne-Oléandomycine dans les inflammations aiguës

Baz..., algérienne de 42 ans. Hospitalisée dans le service pour asthme bronchique. A la suite d'injections intra-musculaires répétées, apparition de tuméfactions rouges, chaudes, douloureuses au niveau des deux fesses. **Disparition de tout signe inflammatoire en quarante-huit heures avec 2 grs de Tétracyne-Oléandomycine par jour pendant deux jours.**

Il reste 9 cas discutables et d'interprétation difficile parmi lesquels : 3 pyrexies d'origine indéterminée dont :

— L'une se résume à une fièvre isolée : 1 gr. de Tétracyne-Oléandomycine fait chuter la température en quelques jours.

— L'autre s'accompagnait d'un syndrome purpurique avec splénomégalie. L'état du malade s'est amélioré, mais 62 jours de traitement par 1 gr. de Sigmamycine associé au Cortancyl n'ont pas suffi pour ramener définitivement la température à 37°.

— Une fièvre avec albuminerie ne répondant pas à l'association Pénicilline-Streptomycine. La Sigmamycine elle-même n'eut qu'une action incomplète. La guérison fut obtenue avec la reprise de l'association Pénicilline-Streptomycine.

Enfin, les 7 derniers cas groupent des observations d'affections très graves où la Sigmamycine a été prescrite devant un syndrome fébrile surajouté, et n'a pas empêché un décès que tout laissait prévoir (Hépato-néphrite, diabète grave comatigène, anémie aplasique, neutropénie maligne). L'observation suivante nous en donnera un exemple.

Libe Gaston, malade de 50 ans. Néphrite chronique hypertensive, œdémateuse et azotémique évoluant à bas bruit depuis 18 ans et s'étant brusquement aggravée deux mois avant l'hospitalisation du malade dans le service.

Aggravation marquée par :
— Une pyrexie à 38° ;
— Une tension artérielle à 23-11 ;
— Une azotémie à 5 gr. 80 ;
— Une décompensation cardiaque avec galop, dyspnée, poumon cardiaque, gros foie douloureux.

En huit jours, l'évolution se fait progressivement vers le coma azotémique avec :
— Frottement péricardique intense ;
— Azotémie à 7 grs ;
— Hyperkaliémie à 7 M. e. q.

Le malade meurt le jour même où, agonisant, il était sorti du service.

Dans cette observation, la Tetracyne-Oléandomycine avait fait chuter la température à 36°7 dès le second jour du traitement.

CONCLUSIONS

La Tétracyne-Oléandomycine (Licence Sigmamycine) ou P. A. 775, que nous avons présenté dans une brève introduction, est née de l'idée qu'une combinaison de Tétracyne (ou Tétracycline) et d'Oléandomycine, serait d'une plus grande efficacité clinique sur chacun des deux produits séparés.

Dans un premier chapitre, nous avons vu que ce nouvel antibiotique s'administre par la bouche et qu'il est présenté en dragées dosées à 250 mgr. Chacune de ces dragées contient :

— 167 mgr. de Tétracycline-Base (Tétracyne).

— 83 mgr. d'Oléandomycine-Base.

Nous avons ensuite rappelé les différentes caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques :

— de la Tétracycline (Tétracyne) ;

— de l'Oléandomycine ;

— de la Tétracyne-Oléandomycine ou : Sigmamycine.

L'étude de ces différentes caractéristiques nous a fait comprendre les raisons pour lesquelles l'on a décidé d'associer la Tétracycline à l'Oléandomycine.

Bien que le spectre antimicrobien de l'Oléandomycine ne comprenne aucune espèce qui ne soit pas atteinte par le spectre beaucoup plus large de la Tétracycline, les études de Laboratoire comme les différentes expérimentations cliniques montrent que la combinaison de ces deux antibiotiques, dans les proportions que nous avons déjà indiquées.

1° Elargit le spectre microbien de chacun des deux composants pris séparément du fait de leur action synergique (en particulier sur les souches de staphylocoques résistants à la Tétracycline).

2° Empêche ou retarde le développement d'organismes résistants au cours du traitement.

3° Par ailleurs, l'association de la Tétracyne et de l'Oléandomycine améliore de façon très sensible la tolérance locale et générale de cet antibiotique nouveau car, à cause de l'action synergique, l'efficacité pour chaque antibiotique est égale à dose moindre.

4° Enfin, la Tétracyne-Oléandomycine réduit de façon très sensible les diarrhées staphylococciques post-antibiothérapiques.

La toxicité de la Tétracyne-Oléandomycine est très faible ainsi que nous avons pu nous en rendre compte dans le deuxième chapitre de notre travail que nous avons consacré à l'analyse des différentes indications découlant des publications et des travaux effectués de part le monde.

— La tolérance gastro-duodénale et intestinale est excellente.

— Les nausées sont très rarement signalées. Il en est de même pour les vomissements et les diarrhées.

— Les réactions allergiques sont exceptionnelles.

— Cependant, la Tétracyne-Oléandomycine n'échappe pas à la règle commune des antibiotiques « per os » : des moniliases peuvent se développer à la suite de l'emploi de ce nouvel antibiotique. Il est vrai qu'elles sont très rares. Personnellement, nous n'en n'avons observé qu'une seule fois sur 70 observations.

Dans ce cas, la prudence nous dicte l'arrêt du traitement bien que l'on puisse continuer la Tétracyne-Oléandomycine en lui adjoignant des agents fongistatiques.

La posologie est sensiblement la même que celle de la Terramycine.

Suivant :

1° La gravité de l'infection.

2° La sensibilité des germes pathogènes en cause.

3° L'état du malade et de la réponse de celui-ci à la thérapeutique.

Elle varie de 1 à 2 gr. (exceptionnellement 3 à 4 gr.) pour l'adulte, soit 4 à 8 dragées par jour, à 20-40 mgr. par kg. de poids

corporel et par jour pour l'enfant. (Des doses de 50 à 60 mgr. par kg. ne sont nécessaires que dans des cas extrêmement graves).

Ces doses doivent être réparties en 4 prises régulièrement espacées dans la journée.

Comme nous l'avons longuement expliqué au chapitre de la posologie, la Tétracyne-Oléandomycine sera bien absorbée par le nourrisson et le tout jeune enfant si l'on prend soin de l'administrer suivant une technique correcte.

Si malgré ces précautions, l'administration du médicament est impossible par la bouche, on peut toujours avoir recours :

— Soit à la voie rectale,

— Soit à la sonde gastrique introduite par voie nasale.

Théoriquement, les ferments lactiques ne sont pas indispensables lors d'un traitement par la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine).

De même, lorsque l'antibiothérapie n'exède pas une dizaine de jours, l'on peut se passer des vitamines du groupe B.

Telles sont les conclusions que nous pouvons tirer de l'analyse des différentes expérimentations cliniques ayant été effectuées avec la Tétracyne-Oléandomycine.

En ce qui concerne notre propre expérimentation à la Clinique Médicale Thérapeutique, l'essai de la Tétracyne-Oléandomycine (Licence Sigmamycine) chez 70 malades a permis à notre Maître, Monsieur le Professeur J. Olmer et à nous-même, de dégager les conclusions suivantes.

1° **La tolérance de l'antibiotique apparaît tout à fait heureuse et les inconvénients d'un traitement même prolongé sont à la lumière de ces 70 observations, négligeables.**

2° L'efficacité de la Tétracyne-Oléandomycine sur le staphylocoque pathogène paraît aussi variable qu'avec les autres antibiotiques.

3° Le médicament paraît être d'une efficacité :

a) *Excellente* sur les pneumopathies aiguës et subaiguës ainsi que sur les angines aiguës.

b) *Très satisfaisante* dans les infections urinaires et les mélitococcies, dans certaines septicémies et dans les phénomènes inflammatoires banaux.

c) *Intéressante* dans les infections biliaires et veineuses subaiguës.

d) *Commode* dans l'antibiothérapie de protection au cours d'agranulocytose ou de thérapeutique neutropéniante (E. 39 ou moutarde à l'azote) et la corticothérapie.

Ainsi, grâce à une efficacité certaine jointe à une grande maniabilité, la Tétracyne-Oléandomycine (Licence Sigmamycine) est appelée à jouer un rôle important aux côtés des antibiotiques majeurs que sont la Terramycine et le Chloramphénicol.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
G. MORIN

Lu et approuvé :
Le Président du Jury,
J. OLMER

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 1er Juillet 1959
Le Recteur,
J. BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

Anello et Gerschenfeld. — Septicopyohémie Staphylococcique chez un enfant. Traitement par la Tétracyne-Oléandomycine. *El Dia Medico,* 1958, 30 : 1921.

Aplas. — Nouvelles perspectives sur le traitement du mycosis fongoïde. *Dermat. Wochenschrift,* 1958, 137 : 544. *Anal. Presse Med.*, 1959, 67 : 644.

Arrigoni et coll. — Une nouvelle association d'antibiotiques dans le traitement des infections urinaires. *Minerva Medica,* 1957, Vol. 48 : 2.701.

Arneil. — Traitement par la Sigmamycine des infections respiratoires aiguës chez l'enfant. *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, page 327.

Blundi. — Emploi de la Sigmamycine dans une clinique des affections thoraciques (Non publié).

Brodhage. — Recherches bactériologiques « in vitro » avec une combinaison de Tétracycline et d'Oléandomycine. *Praxis,* 1957, 46 : 579, Berne.

Carter. — Applications cliniques du P. A. 775 et du P. A. 765. *IV*me *Symposium sur les Antibiotiques,* Octobre 1956, U. S. A.

Chiappara. — Un cas de Septicémie avec foyers multiples d'Ostéomyélite. *Minerva Medica,* 1957, 48 : 67.

Capelli. — Expériences cliniques sur l'activité d'un nouvel antibiotique, la Sigmamycine, dans les dermatoses à pyogènes. *Minerva Medica,* 1957, 48 : 2.690.

Chabert, Boyer, Saviard, Boulingre et Herve. — Détermination de l'action bactéricide « in vivo », des antibiotiques dans la staphylococcie rénale de la souris. *Ann. Institut Pasteur,* 1957, 92 : 760.

Chaulet. — Sigmamycine et phtisiologie. A propos d'un essai thérapeutique sur dix cas. *Tunisie Méd.*, 1959, N° 2, page 89.

Chiarenza. — Observations sur les effets de la Sigmamycine dans l'urétrite non gonococcique. *Minerva Medica,* 1957, 48 : 2.692.

Cooper et coll. — Traitement des porteurs de kystes amibiens avec la Tétracycline-Oléandomycine. *Antib. Med. and Clinic. Therap.*, 1958, V : 302.

Cupples et Perry. — Endocardite staphylococcique aiguë traitée avec succès par la Tétracyne-Oléandomycine. *Canada M. A. J.*, 1957, 77 : 699.

Diaz. — La Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement des infections puerpérales. *Revista Medicina,* 1958, 38 : 308.

Dowling. — Associations d'antibiotiques. *J. A. M. A.*, 1957, Vol. 164 : 44 .

Durieu et coll. — La Tétracyne-Oléandomycine en chirurgie buccale. *Antib. Annual,* 1958-1959, p. 297.

English, Mc Bride, Halsema et Carlozzi. — Etudes biologiques sur le P. A. 775. Combinaison de Tétracycline et d'Oléandomycine. *Antib. Chem.*, 1956, 6 : 511.

Fairbrother et Southall. — Activité « in vitro » de la Sigmamycine. *Lancet,* 16 Novembre 1957 : 974.

Farah. — Quelques indications thérapeutiques de la Sigmamycine. *Medicina,* 1957, 783 : 519.

Febles, Alfonso et Biderman. — Traitement des infections aiguës d'origine obstétricale. *Antib. Ann.*, 1958-1959, p. 270.

Felber. — La Sigmamycine en pédiatrie. *Schweiz. Med Woch.*, 1958, 88 : 953.

Fiora et Compa. — L'association Tétracycline-Oléandomycine dans la blennoragie aiguë. *Rapport du Ministère de la Santé Publique,* Santa-Fé, Argentine.

Foradori. — Un cas de méningite staphylococcique compliquant une méningite tuberculeuse. *Minerva Medica,* 1957, 48 : 2.707.

Franck et Stritzler. — Les plus récents antibiotiques dans le traitement de l'acné. *Antib. Med.*, 1957, 4 : 419.

Franck et Stritzler. — Valeur de la réponse de l'acné aux antibiotiques. *Antib. Med.*, 1958, 5 : 109.

Fust et coll. — *Schweiz. Med. Woch.*, 3 Oct. 1956, 86, 44, p. 1.245.

Garrod. — Les antibiotiques du genre Erythromycine. *Brit. Med. Journal,* 1957, 13 Juillet 1957, p. 57.

Gemma et coll. — Expériences avec la Sigmamycine dans les infections chirurgicales. *Minerva Med.*, 1957, 48 : 2.643.

Gefeh. — L'influenza du type asiatique, tel que je l'ai observé et traité à Damas *Presse Médicale,* 1957, 65 : 1.669.

Hagan et Scffler. — Essais cliniques préliminaires avec l'Oléandomycine et un antibiotique à double spectre : la Sigmamycine. *Medizinische,* 1957, 14 : 477.

Hegglin. — L'ornithose. *Schw. Med. Woch.*, 1958, 3 : 64.

Henne. — Recherches cliniques avec la Sigmamycine. *Med. Klin.*, 1958, 29 : 1.267.

Herrera. — Traitement de la brucellose avec l'association de Tétracyne-Oléandomycine. *El Dia Medica,* 1958, 30 : 3.116.

Hoffman. — Recherches cliniques avec la Sigmamycine antibiotique à large spectre, 1958, 45 : 1.830.

Howard-Noyes. — *Antibiot. et Chimiothérapie,* 1958.

Huriez, Desmons et Jamain. — Résultats thérapeutiques comparés de la Tétracyne, de l'Oléandomycine et de la Sigmamycine (Association de Tétracycline base et d'Oléandomycine). *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1958, 3 : 285.

Jijon-Melo. — Condylomes acuminés. *Rev. Obst. Gyn.*, Juin 1958, 3 : 15.

Keil, Tieszen et Solomon. — Etude de la Sigmamycine dans le traitement de la pneumonie (Etude non publiée).

Kelleher. — La Sigmamycine en pratique générale. *Practictionner,* 1959, 182 : 227.

Klovstad. — Une combinaison d'Oléandomycine et de Tétracycline. *Tidsskrift for den Norske Laeg.*, 1957, 15 : 691.

Knorr et Wallner. — Possibilité de lutte contre les infections hospitalières par le Staphylocoque. *Deutsche Mediz. Woch.*, 1957, 82 : 1.473.

KOHLER. — Un cas d'ostéomyélite chronique. *Clinical Review,* 1958, 1 : 16.

KRALJEVIC. — Rôle des antibiotiques dans la grippe asiatique. *Antibiot. Ann.*, 1957-1958 : 948.

KRALJEVIC et coll. — La combinaison Tétracycline-Oléandomycine dans le traitement de 175 cas. *Soc. Méd. de Santiago-du-Chili,* 6 Juin 1958.

LARA. — La Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement des infections aiguës en Pédiatrie. *Revista Medicina,* 1958, 806 : 482.

LARA et DIAZ. — Etude clinique de la Tétracyne-Oléandomycine dans les infections variées. *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 300.

LA CAILLE et PRIGOT. — Une combinaison d'Oléandomycine avec Tétracycline, ou avec Oxytétracycline, dans le traitement des infections des tissus mous. *Antib. Ann.*, 1956-1957, p. 67.

LEVI et KREDEL. — Essai clinique de la Sigmamycine. *J. Soc. Carolina M. A.*, Mai 1957.

LETHONEN. — Efficacité du traitement de la Sigmamycine dans la réduction de l'expectoration chez le tuberculeux pulmonaire. **Duodecim,** 1958, 74 : 519.

LEWIS et coll. — Traitement des infections de la peau avec la Tétracyne-Oléandomycine. *Rochy-Mountain Med. Journ.*, 1957, 54, 866.

LEWIS et coll. — Traitement des infections cutanées bactériennes par la Sigmamycine. *Rocky-Mountain Med. Journ.*, 1957, 57 : 206.

LOUGLIN et MULLIN. — Antibiothérapie combinée des infections tropicales avec le P. A. 775 et le P. A. 765. *Ant. Ann.* 1957-1958, page 698.
— La Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement de certaines infections rencontrées sous les tropiques. *Ant. Ann.*, 1958-1959, p. 293.

MC CLOUD et coll. — Observations cliniques sur des infections traitées par une combinaison de Tétracyne-Oléandomycine (à paraître).

MARMELL et PRIGOT. — P. A. 765 dans le traitement des lymphogranuloses vénériennes et de l'urétrite gonococcique aiguë chez l'homme. *Ant. Ann.*, 1956-1957, p. 48 .

MAURER et LECHNER. — Pour combattre la staphylococcie des hôpitaux. *Munels Med. Woch.*, 1958, 44 : 1.686.

MENDIOLA et coll. — Nouvel apport dans le traitement de la tuberculose. *Rev. Mexicana,* 1957, 37 : 774.

MOGGIAN. — Premiers résultats d'une nouvelle association d'antibiotiques en obstétrique et gynécologie. *Minerva Med.*, 1957, 48 : 2.648.

MOLMELLI et coll. — La Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement de la brucellose humaine. *Ant. Ann.*, 1957-1958, p. 692.

MORADOR et TATE. — Traitement des infections ano-rectales avec la Sigmamycine. *I*er *Congrès, La Plata,* Décembre 1957.

MORADOR et SALDANA. — Traitement de 52 infections causées par des staphylocoques à coagulase positive. *Ant. Ann.*, 1957-1958, p. 702.

MORADOR et TATE. — L'emploi de la Tétracycline-Oléandomycine dans des infections causées par des Staphylocoques à coagulase positive. *Ant. Ann.*, 1957-1958, p. 702.

MORALES. — La Tétracyne-Oléandomycine dans 3 cas de traitement post-opératoire. *Medicina,* 1958, 800 : 347.

MOREY et coll. — Infections des nourrissons par le bacille pyocyanique seul ou associé à d'autres germes. *Rev. del Hosp. del Nino,* 1957, 72 : 3.

NAGLEY M. — Antibiotique à court terme dans la bronchite chronique. Essais de la Sigmamycine (Etude destinée à être publiée dans la *Med. Press.*).

O' HERLIHY. — Essais cliniques avec la sigmamycine. *Medical Press,* 1958, 17 Septembre, p. 897.

OLMER et CASANOVA. — Notes thérapeutiques. Essais cliniques de la Sigmamycine. *Semaine des Hôpitaux Thér.*, 1958, 34 : th. 209.

OTTOLONGHI et coll. — L'antibiotique combiné dans 35 cas d'ostéomyélites. *Bol. y Trab. de Coör de Buenos-Aires,* 1957, 41 : 739.

PAGOLA et coll. — Etudes de la Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement du typhus épidémique. *Antibiot. Ann.*, 1958-1959, p. 287.

PALENQUE et DE LA HOZ FEBRA. — Action synergique « in vitro » d'un mélange physique d'Oléandomycine et de Tétracycline. *Medicamenta,* 1957, 15 : 398, Madrid.

PAYET et SANKALE. — Premiers essais de la Sigmamycine en milieu africain. *Société de Pathologie Exotique,* séance du 11 Mars 1959.

PICARLE. — La Tétracyne-Oléandomycine. *Archives Méd., Chir. de Normandie,* 1959, 87, p. 276.

PROKOP. — A propos des infections staphylococciques résistantes à la thérapeutique. *Der Praktische Arzt,* 1958, 12 : 145.

RACAZZINI et coll. — Premières applications cliniques de la Sigmamycine en pédiatrie. *Minerva Med.*, 1957, 48 : 2. 667.

RENTCHNIK. — Une combinaison d'antibiotiques à large spectre d'action. *Médecine et Hygiène,* 1957, N° 379 : 562.

REVELLI et DURANDO. — Traitement de l'infection aspécifique associée à la tuberculose génitale féminine. *Minerva Med.*, 1957, 48 : 2. 658.

ROMANA et coll. — La thérapeutique actuelle de l'ostéomyélite. *Ant. Ann.*, 1958-1959, p. 312.

SANGUILO. — Action thérapeutique de la Sigmamycine. *Minerva Med.*, 1957, 48 : 2. 679.

SANTAS et coll. — La Tétracyne-Oléandomycine en chirurgie pleuro-pulmonaire. *Ant. Ann.*, 1958-1959, p. 306.

SAMY. — Essais de la Sigmamycine dans les maladies broncho-pulmonaires (Etude non publiée).

SCARZINI et AMATO. — Premiers résultats obtenus avec une nouvelle association d'antibiotiques dans le traitement des processus septiques de la cavité buccale. *Annales de Stom.*, 1958, 7 : 499.

SCHENONE. — Infections génito-urinaires traitées par l'association Tétracyne-Oléandomycine. *Ant. Ann.*, 1958-1959, p. 316.

SHUBIN. — Etude clinique d'une thérapeutique combinée avec l'Oléandomycine et la Tétracyne. *Antib. Med. and Clin. Therap.*, 1957, 4 : 174.

SHU-TAO. — La diphtérie à Taipei. *Indian Journ. of Child Health.*, 1958, 7 : 865.

SNYDER et FARRELL. — Hydrosadenites suppurées. *Plastic and Reconst. Surgery,* 1957, 19 : 502.

WAREMBOURG, NIQUET et PAUCHANT. — La Sigmamycine en pathologie infectieuse. *Mouvement Thérapeutique,* 1958, 3 : 195.

WILLCOX. — Tétracyne-Oléandomycine dans le traitement de l'urétrite non gonococcique. *Ant. Ann.*, 1957-1958, p. 672.

WINSTON et CHESEROW. — Etude clinique d'une chimiothérapie combinée : Tétracyne-Oléandomycine. *Ant. Ann.*, 1956-1957, page 55.

WITTE MOSER. — Hospitalimus chirurgische. *Praxis,* 1957, 3 : 281.

ZALDIVAR et FALCONE. — Résultats préliminaires obtenus avec la Sigmamycine dans le traitement de l'Ostéomyélite. *Rev. del Hospital del Nino,* 1957, 18 : 151.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

CHAPITRE PREMIER. — Etude Chimique et Biologique de la Tétracycline, de l'Oléandomycine et de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) 17

1. La Tétracycline 17

2. L'Oléandomycine 22

3. La Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) 28

CHAPITRE II. — Applications thérapeutiques et indications de la Tétracyne-Oléandomycine (Sigmamycine) à la lumière de son expérimentation clinique à travers le monde 34

CHAPITRE III. — Expérimentation de la Tétracyne-Oléandomycine à la Clinique Médicale Thérapeutique (à propos de 70 observations) 46

1. Thérapeutique antibiotique de protection ou de couverture 48

2. Thérapeutique antibiotique proprement dite 50

CONCLUSIONS 55

BIBLIOGRAPHIE 59

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.